

• Q-Marker 预测分析 •

决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析

董玉洁¹, 蒋沅岐¹, 刘毅^{2,3,4}, 陈金鹏^{2,3,4}, 盖晓红^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300301

摘要: 决明子是我国传统中药材, 具有食用和药用双重价值, 主要分布于长江以南地区, 主产于安徽、广西、四川等地。近年来, 随着决明子在药品及保健品中应用越来越广泛, 其多种类型化学成分及药理作用研究逐步深入。在对决明子化学成分、药理作用进行综述的基础上, 结合中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念, 从植物亲缘性、化学成分特异性、有效性、可测性及炮制对化学成分影响等不同方面对决明子 Q-Marker 进行预测分析, 大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚、橙黄决明素、决明子苷、决明子苷 C、红镰霉素龙胆二糖苷、决明子苷 B₂ 为主要筛选对象, 决明子质量控制研究提供科学依据。

关键词: 决明子; 蒽醌类; 萘并吡喃酮类; 调血脂; 质量标志物; 大黄素; 大黄酸; 大黄酚; 芦荟大黄素; 大黄素甲醚; 橙黄决明素; 决明子苷; 决明子苷 C; 红镰霉素龙胆二糖苷; 决明子苷 B₂

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2719-14

DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.022

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Cassiae Semen* and predictive analysis on quality markers

DONG Yu-jie¹, JIANG Yuan-qi¹, LIU Yi^{2,3,4}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, GAI Xiao-hong^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing^{2,3,4}

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

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300301, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: *Cassiae Semen* is a traditional Chinese medicinal material in China, which has both value of edible and medicinal values. It is mainly distributed in the south area of the Yangtze River and produced in Anhui, Guangxi, Sichuan and other places. In recent years, with the wide application of *Cassiae Semen* in medicine and health care products, the research on its multi-types of chemical components and pharmacological effects has been deepened step by step. Based on the review of its chemical composition and pharmacological effects, combined with the definition of quality marker (Q-Marker), this study processed predictive analysis on Q-Marker of *Cassiae Semen* at aspects of plant affinity, component specificity, component availability, component measurability and the effects of processing on chemical composition and so on, which provides a scientific basis for quality evaluation of *Cassiae Semen*.

Key words: *Cassiae Semen*; anthraquinones; naphthopyrones; hypolipidemic; quality marker; emodin; Rhein; chrysophanol; aloe-emodin; physcion; aurantio-obtusin; cassiaside; cassiaside C; rubrofusarin gentiobioside; cassiaside B₂

收稿日期: 2021-03-20

基金项目: 重大新药创制专项 (2019ZX09201005-001-002); 国家中医药管理局中药国际化专项 (0610-2040NF020928)

作者简介: 董玉洁, 女, 硕士研究生。Tel: 18712831252 E-mail: 18712831252@163.com

*通信作者: 田成旺 E-mail: tiancw@tjpr.com

陈常青 E-mail: chencq@tjpr.com

决明子为豆科植物决明 *Cassia obtusifolia* L. 或小决明 *C. tora* L. 的干燥成熟种子, 以其有明目之功而名之, 别名有草决明、马蹄决明、假绿豆等。决明子始载于《神农本草经》, 列为上品药, 现已被国家卫生部列为药食同源的中药产品之一^[1], 具有很高的药用价值, 广泛应用于医疗保健领域。决明子性微寒, 味甘、苦、咸, 善入肝、肾、大肠经, 具有润肠通便、调脂明目的功效, 临床上常用生品和炮制品, 炮制方法一般为清炒。国内外学者对决明子的化学成分进行众多研究, 发现其含有多种化学成分并表现出多种药理活性, 如降压、调脂、保肝明目、抑菌、抗氧化等, 主要用于治疗眼部疾病、便秘、高血脂、高血压及糖尿病。随着决明子的应用范围越来越广, 对其质量的要求也越来越高。《中国药典》^[2]对决明子的质量评价指标只有大黄酚和橙黄决明素 2 种, 指标成分过于单一, 仅考虑蒽醌类成分用于决明子的质量控制不够全面。中药质量是中医临床用药的安全保障, 其优劣将直接影响临床应用的安全性和有效性, 并且受产地、品种、炮制等因素影响, 决明子有效成分及其含量存在差异^[3], 从而可能导致药效不同, 影响临床使用, 因此寻找一种更加全面、整体的评价和控制决明子质量的方法十分必要。近年来, 刘昌孝院士^[4]提出的中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念为中药质量标准的建立提供了新思路。本文对决明子化学成分、药理作用进行总结, 并基于 Q-Marker 概念, 从植物亲缘性、化学成分特有性、有效性、可测性及炮制对化学成分影响等不同方面对决明子 Q-Marker 进行预测分析, 为决明子质量控制研究提供借鉴。

1 化学成分

决明和小决明所含化学成分种类基本一致, 而仅在个别成分的含量上有所差别^[5], 决明子含有多种化学成分, 主要包括蒽醌类、萘并吡喃酮类、苷类、脂肪酸类、多糖等成分, 还有非皂化物质、氨基酸类及无机元素等化合物。

1.1 蒽醌类

蒽醌类成分为决明子的主要活性成分, 分为游离型和结合型 2 种形式, 母核结构主要为大黄素型, 结构较稳定, 蒽醌母核上常有羟基、羟甲基、甲基、甲氧基及羧基取代, 同时可以游离形式与糖结合成苷的形式存在于植物体内, 糖的个数一般在 1~4 个, 决明蒽醌所结合糖的类型主要

为葡萄糖和龙胆二糖。目前已从决明子中分离出 40 余种蒽醌类成分, 结构骨架见图 1, 化合物名称见表 1。

1.2 萘并吡喃酮类及苷类

萘并吡喃酮类成分是决明属中一类特异性成分, 也是决明子中另一类功效性成分, 与决明子药理活性紧密相关, 以保肝、抗肝毒作用为主。萘并吡喃酮类成分多以苷的形式存在, 糖类型以吡喃葡萄糖和龙胆二糖为主, 代表成分有决明子苷、决明子苷 C、红镰霉素龙胆二糖苷等, 化合物名称见表 2, 具体成分结构见图 2。

1.3 脂肪酸类

决明子中含丰富的脂肪酸类成分, 其组成以亚油酸、(Z)-9-十八碳烯酸 (油酸)、十六酸 (棕榈酸) 为主, 其他组成成分主要包括亚麻酸^[24]、9-十六碳烯酸甲酯^[25]、十八碳二烯酸、9,12-十八碳二烯酸甲酯^[26]、9-十八碳烯酸甲酯^[26]、十八酸、二十酸、二十二酸、二十四酸^[27]、十六烷酸甲酯 (软脂酸)、十七烷酸甲酯^[26]、亚油酸甲酯、棕榈酸甲酯^[25]、油酸甲酯、十八烷酸甲酯 (硬脂酸)、油酸乙酯、二十烷酸甲酯 (花生酸)、二十一烷酸甲酯^[26]、二十二烷酸甲酯 (山萘酸)、二十四烷酸甲酯^[26]。决明子炮制品中还含有二十碳烯酸甲酯成分^[25]。

1.4 多糖类

决明子中含有大量多糖成分, 是除蒽醌类化合物外另一活性成分^[28]。目前, 国内外学者研究分离得到的大多数为半乳甘露聚糖^[29], 例如决明胶, 主要由甘露糖、葡萄糖、半乳糖构成; 部分为葡萄糖醛酸木聚糖^[6]和果胶多糖, 其余还有半纤维素、阿拉伯葡聚糖、多分支葡萄糖醛酸木聚糖等。

1.5 其他类

除上述主要成分外, 有研究者发现 3 种色酮碳苷^[16], 分别为 obtusichromoneside A、obtusichromoneside B、obtusichromoneside C。决明子中的非皂化物质主要包括十六烷~三十一烷、豆甾醇、 β -谷甾醇、胆甾醇、1,3-二羟基-3-甲基蒽醌、锦葵酸、苹果酸及菜子甾醇; 决明子中 8 种必需氨基酸量达到 3.36%^[30], 主要为异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、苏氨酸及色氨酸, 其余还有众多非必需氨基酸, 例如谷氨酸、天门冬氨酸、丝氨酸、胱氨酸、 γ -羟基精氨酸等^[31]; 无机元素主要包括 Mo、Ni、Ca、K、P、Mg、Zn、Mn、Sr、Cr、V、Fe、Na 等^[32]。

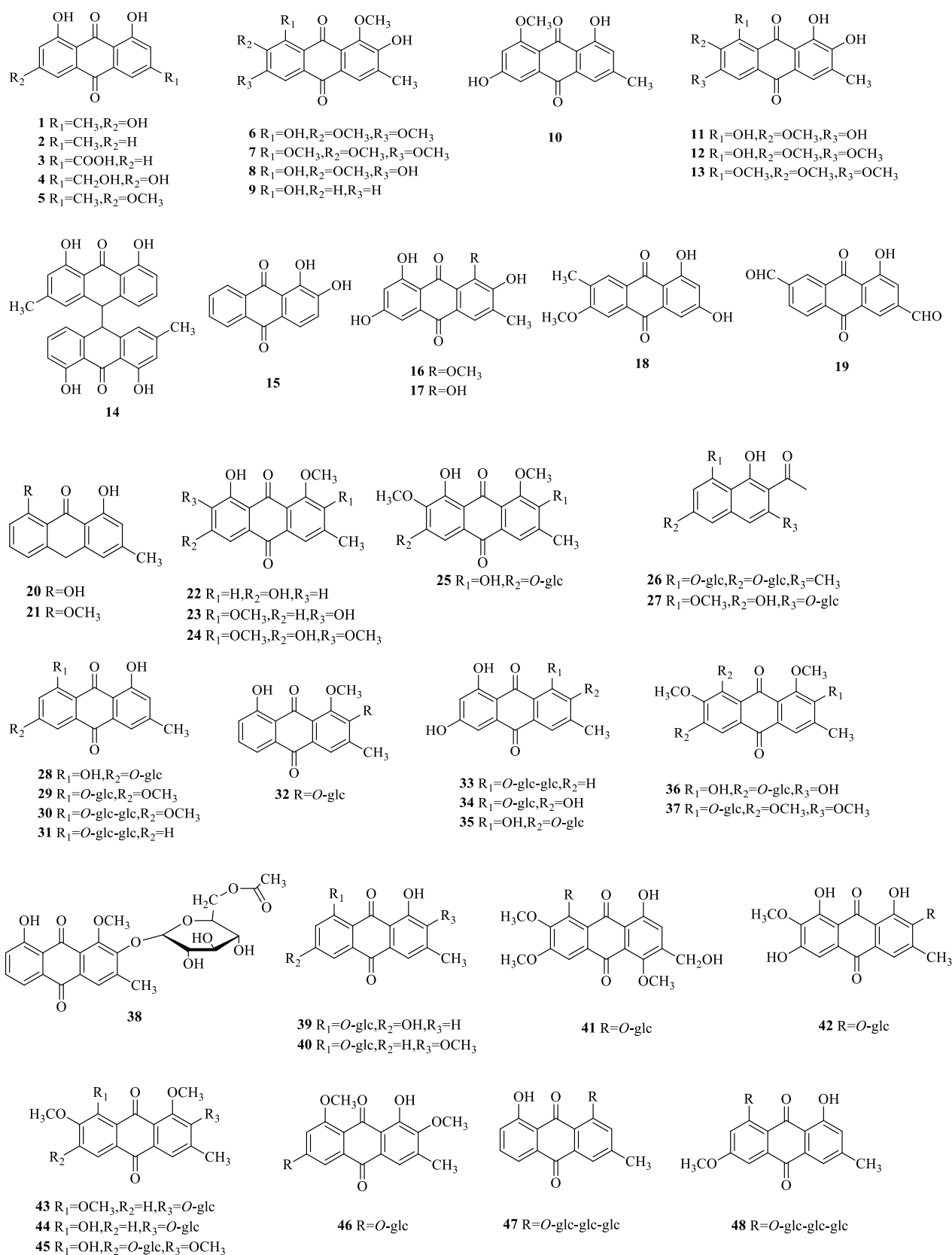


图1 决明子中蒽醌类成分的结构

Fig.1 Structural skeletons of anthraquinones in *Cassiae Semen*

表 1 决明子中蒽醌类成分
Table 1 Anthraquinones in *Cassiae Semen*

编号	化合物名称	文献
1	大黄素	6
2	大黄酚	6
3	大黄酸	6
4	芦荟大黄素	6
5	大黄素甲醚	6
6	钝叶决明素	6
7	黄决明素	7
8	橙黄决明素	8
9	钝叶素	6
10	questin	7
11	1-desmethyaurantio-obtusin	9
12	1-desmethylobtusin	9
13	1-desmethylichryso-obtusin	9
14	chrysophanol-10,10'-bianthrone	9
15	1,2-dihydroxyanthraquinone	9
16	2-hydroxyemodin-1-methylether	7
17	alaternin	10
18	1,3-dihydroxy-6-methoxy-7-methyl anthraquinone	11
19	1-hydroxy-3,7-diformylanthraquinone	11
20	chrysarobin	11
21	8-O-methylchrysophanol	11
22	1-O-methylemodin	11
23	1,2-dimethoxy-8-hydroxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	11
24	1,2,7-trimethoxyl-6,8-dihydroxy-3-methylanthraquinone	7
25	antioobtusin	8
26	obtusinaphthalenside A	12
27	obtusinaphthalenside B	12
28	emodin-6-glucoside	11
29	physcion-8-O- β -D-glucopyranoside	13
30	physcion-8-O- β -gentiobioside	14
31	emodin-1-O- β -gentiobioside	14
32	obtusifolin-2-O- β -D-glucoside	14
33	chrysophanol-1-O- β -gentiobioside	14
34	alaternin-1-O- β -D-glucopyranoside	13
35	alaternin-2-O- β -D-glucopyranoside	10
36	aurantio-obtusin-6-O- β -D-glucopyranoside	15
37	chryso-obtusin-2-O- β -D-glucopyranoside	13
38	obtusifolin-2-O- β -D-(6'-O-acetyl) glucopyranoside	9
39	emodin-8-O- β -D-glucopyranoside	9

续表 1

编号	化合物名称	文献
40	2-methoxyl-chrysophanol-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	9
41	4,6,7-trimethoxyl-aloe-emodin-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	9
42	1-demethylaurantio-obtusin-2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	15
43	1,7,8-trimethoxyl-2-hydroxyl-3-methylanthraquinone-2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	13
44	1,7-diethoxyl-2,8-dihydroxyl-3-methylanthraquinone-2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	13
45	1,2,7-trimethoxyl-6,8-dihydroxy-3-methylanthraquinone-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	13
46	2,8-dimethoxyl-1,6-dihydroxy-3-methylanthraquinone-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	13
47	1-[(β - <i>D</i> -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)- <i>O</i> - β -glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl)oxy]-8-hydroxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	9
48	6- <i>O</i> -methylemodin-8- <i>O</i> -triglucoside	16

表 2 决明子中萘并吡喃酮类成分
Table 2 Naphthopyrones in *Cassiae Semen*

编号	化合物名称	文献
49	红镰霉素	17
50	红镰霉素-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -龙胆二糖苷	17
51	toralactone	18
52	红镰霉素三葡萄糖苷	19
53	决明子苷	20
54	nor-rubrofusaringentiobioside	17
55	nor-rubrofusarin-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -gentiobioside	21
56	nor-rubrofusarin-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	22
57	决明子苷 B	23
58	决明子苷 C	20
59	决明柯酮	19
60	torachrysoneapiglucoside	19
61	torachrysonegentiobioside	19
62	torachrysonetetraglucoside	19
63	cassiatoroside	19
64	demethylflavasperonegentiobioside	19
65	cassialactonegentiobioside	17
66	torosachrysone	19
67	isotalactone	19
68	决明子内酯	17
69	决明子苷 B ₂	17
70	决明子苷 C ₂	17
71	rubrofusarin-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyransyl-(1-6)- β - <i>D</i> -glucopyransyl-(1-3)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	21
72	nor-rubrofusarin-6- <i>O</i> - β - <i>D</i> -(6'- <i>O</i> -acetyl) glucopyranoside	19
73	1-hydroxyl-2-acetyl-3,8-dimethoxy-6- <i>O</i> -[β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β - <i>D</i> -glucopyranosyl]-naphthalene	19

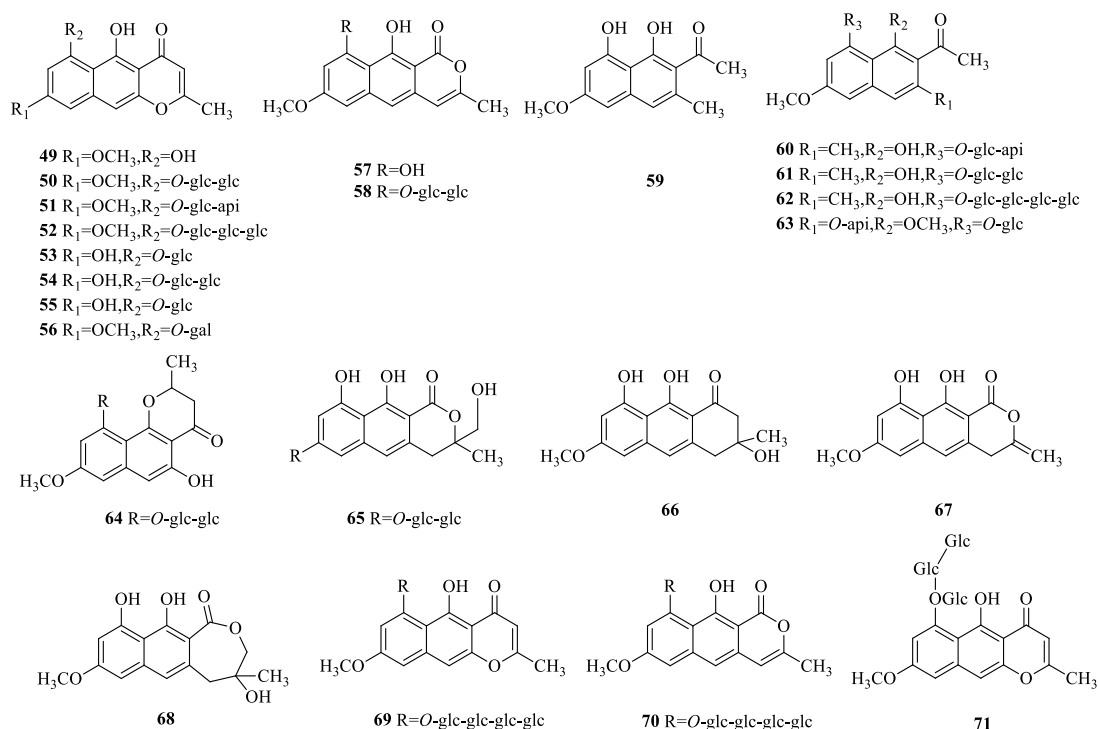


图 2 决明子中萘并吡喃酮类成分

Fig. 2 Structural skeletons of naphthopyrones in *Cassiae Semen*

2 药理作用

2.1 降血压作用

有研究表明, 决明子水、醇提取物具有明显的降血压作用^[33]。谭颖杰^[34]以自发性高血压大鼠为模型, 分别以决明子水提取物、卡托普利、蒸馏水进行干预, 结果表明决明子水提取物能显著降低大鼠收缩压和舒张压 2 项指标, 并且高剂量组效果优于低剂量组。而后叶泉英等^[35]以 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯诱导的高血压大鼠为模型, 比较决明子提取物组与高血压模型组的血压, 同时检测血清谷草转氨酶、尿素、血肌酐以及肝肾中的一氧化氮、血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 活性等指标, 决明子水提取物组血压明显降低, 且有效降低肝肾中血管紧张素转化酶活性, 改善肝肾功能, 此结果表明决明子水提取物的降压机制包含上调内皮型一氧化氮合酶、抗氧化和抑制 ACE 等, 除此之外, 决明子甲醇提取物以及蒽醌苷类成分橙黄决明素葡萄糖苷具有抑制 ACE 的作用, 具有潜在降压作用^[36]。有动物实验证明^[37]决明子中蒽醌苷、低聚糖和蛋白质等物质均可以降低大鼠血压, 且降压作用蒽醌苷 > 低聚糖 > 蛋白质。另有研究者首次从决明子热蛋白酶水解物中提取出抗高血压肽 FHAPWK^[38], 证明 FHAPWK 可与 ACE 活性位点的几个关键残基相互

作用, 抑制 ACE 活性, 起到抗高血压的作用。Li 等^[39]对决明子中橙黄决明素舒张全身动脉的作用机制进行研究, 首次证明发现橙黄决明素松弛离体大鼠肠系动脉的作用, 是一种潜在的血管扩张剂, 通过内皮磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/碱性磷酸酶/一氧化氮合酶/一氧化氮信号通路舒张全身动脉, 依赖于内皮完整性和一氧化氮的产生发挥作用, 可能对高血压的治疗有积极作用。

2.2 调血脂作用

决明子蒽醌类物质是调血脂的有效部位, 主要包括大黄素、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚、大黄酸、橙黄决明素等^[40]。熊英^[41]对蒽醌苷防治高脂血症进行实验研究, 监测三酰甘油 (triglyceride, TG)、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 指标变化, 结果显示一定剂量的决明子蒽醌苷可降低 TC、TG、LDL-C、升高 HDL-C 水平, 同时推测蒽醌类物质可能是通过减少脂质吸收、增加其排泄而达到调脂效果。刘国华等^[42]曾对决明子中蒽醌类调脂成分做详细研究, 用色谱法分离法从决明子提取物中分离出

3 种化合物,经鉴定初步认定有可能为羟基蒽醌的葡萄糖苷。Mei 等^[43]联用降胆固醇益生菌和决明子蒽醌,探究二者对非酒精性脂肪肝的治疗作用,结果显示二者联用可使血脂显著降低,通过上调脂肪代谢过程中产生的胆固醇 7 α -羟化酶、低密度脂蛋白受体和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) α 蛋白表达,同时下调 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 a 还原酶、PPAR- γ 的表达,调节肝脏脂质代谢。决明子提取物也具有显著的调脂活性。胆固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白是调节细胞胆固醇平衡的一种传感器,决明子的粗提物可抑制固醇调节元件结合蛋白通路活性从而抑制胆固醇的生物合成,起到调脂作用^[44]。决明子 95%乙醇提取物可通过激活脂蛋白脂肪酶和肝素化血浆脂解酶活性促进脂肪代谢,降低血浆及肝脏中的脂质水平^[45]。此外,决明子多糖、蛋白质等也能起到一定的调脂作用^[46]。

2.3 抗糖尿病及并发症作用

有研究表明^[47],决明子提取物具有降血糖及预防糖尿病并发症的作用。决明子提取物能明显改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗,增强骨骼肌的胰岛素敏感性,其机制可能与丝氨酸/苏氨酸激酶 B1 (Liver kinase B1, LKB1)-腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)-葡萄糖转运蛋白亚型 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 信号通路的损伤修复和骨骼肌的氧化应激有关^[48]。决明子 50%乙醇提取物可促进 GLUT4 易位改善糖代谢,从而起到降糖作用^[49]。决明子醇提物中蒽醌类及萘并吡喃酮类成分可能是决明子发挥降糖作用的主要成分^[50]。糖尿病并发症多达百种,包括大血管、微血管受损及心、脑、肾、周围神经、眼睛、足等相关疾病,肾脏病变是糖尿病的主要并发症之一。宋云梅^[51]发现决明子蒽醌苷对糖尿病引发的肾损伤具有保护作用,机制可能为通过降低肾损伤因子-1 含量,抑制体内肾素和血管紧张素表达进而抑制肾损伤进程,起到保护作用,另有研究证明^[50]决明子提取物可通过下调肾组织中晚期糖基化终产物受体的表达保护肾脏。Lee 等^[52]经体外生物测定方法发现决明子中 3 种萘并吡喃酮糖苷(决明子苷、rubrofusarin-6-*O*- β -D-gentiobioside、toralactone-9-*O*-13-*D*-gentiobioside)有抑制晚期糖基化终产物活性的作用,可减慢糖尿病并发症发生的进程。决明子中大黄素和 alaternin 2 种成分可作为 α -葡萄糖苷酶

和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 抑制剂,减慢葡萄糖吸收速率以及阻碍 PTP1B 对胰岛素的作用,具有潜在的降血糖活性^[53]。

2.4 肝保护作用

早有关于决明子抗肝毒的报道,例如决明子苷、红镰霉素-6-*O*- β -D-龙胆二糖苷和红镰霉素-6-*O*- β -D-芹菜糖基-(1 $\rightarrow$ 6)-*O*- β -D-葡萄糖苷等可对抗四氯化碳和半乳糖胺对小鼠肝细胞的毒害作用^[54]。决明子水溶性成分对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤也有积极作用,经实验证明,决明子水溶物可抑制丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶及丙二醛含量上升,促进谷胱甘肽过氧化物酶含量上升,保护肝细胞^[55]。有研究显示,决明子总蒽醌可影响肝细胞的增殖与凋亡,促进肝细胞修复再生^[9]。蒲加伟等^[56]探究决明子总蒽醌对脂多糖诱导大鼠急性肝损伤的作用,发现决明子总蒽醌通过高迁移率族蛋白 B1 介导 Toll 样受体 4、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,抑制此通路的激活,降低炎症反应,从而对肝脏起到保护作用。除此之外,决明子苷 C 可上调核因子红细胞-2-相关因子 2,醌氧化还原酶 1 和血红素氧合酶 1 的表达保护肝脏^[57]。这些实验结果显示决明子具有保护肝脏的生物活性成分。

2.5 对眼部疾病的作用

研究表明^[58],中药决明子在治疗眼科疾病时具有促进作用。高眼压是糖尿病患者的常见并发症,邵鸿展^[59]采用决明子水煎液对患者玻璃体视网膜术后高眼压进行预防,结果显示决明组发生高眼压人数明显低于对照组,且继续用决明子水煎液对已发生高眼压的患者进行治疗,治愈率达 88%,说明决明子能够降低糖尿病患者玻璃体视网膜术后高眼压的发生率,提高治愈率,对眼睛起到保护作用。张新等^[60]对青光眼大鼠采用决明子多糖进行干预发现无论剂量高低对视网膜结构均起到恢复作用,中、高剂量组视网膜细胞未出现损伤,证实决明子多糖的护眼作用,此作用机制可能与抑制小胶质细胞的炎症病变有关。决明子提取物可减少氧自由基的生成,增加晶状体组织内的谷胱甘肽水平,改善改善小鼠晶状体的过氧化氧化应激状态,保护晶状体^[61]。

2.6 抗氧化作用

决明子蒽醌类、萘并吡喃酮、多糖、蛋白质等都具有抗氧化活性。刘月丽等^[62]以脂肪肝大鼠为模

型,考察决明子抗氧化能力,中高剂量组决明子提取物能明显降低大鼠肝组织中的丙二醛、一氧化氮水平,且高剂量组明显增强总超氧化物歧化酶活性,显示强抗氧化能力。李磊等^[63]采用网络药理学方法对决明子抗氧化成分及作用机制进行研究,最终筛选出 11 个抗氧化活性成分,主要是蒽醌类成分及萘并吡喃酮类成分,11 个成分作用于 34 个靶点,可通过调控活性氧代谢、参与细胞氧化还原反应、调控细胞增殖等多种途径发挥抗氧化作用。其中芦荟大黄素对氧自由基有较强的清除能力,并介导丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 C、NF- κ B 等信号通路,这些通路跟细胞氧化还原反应相关,这可能是芦荟大黄素发挥抗氧化作用的机制^[64]。有研究首次报道^[65],决明子蛋白水解产物具有抗氧化活性,在模拟胃肠道消化及热处理后仍然保持清除自由基活性且无毒,可作为抗氧化剂。郭晓强等^[66]对决明子水溶性多糖的抗氧化活性进行研究,精制的决明子多糖对羟自由基有强清除能力,多糖体系质量浓度达到 0.022 mg/mL 时对超氧阴离子产生明显抑制作用。

2.7 调节肠道功能作用

决明子蒽醌类成分是调节肠道功能的主要活性成分^[67],并且多糖和纤维素具有一定的润肠通便作用。张加雄等^[68]以燥结便秘小鼠为模型,研究决明子提取物对肠道的影响,结果显示决明子正丁醇提取物及石油醚提取物有一定的导泻作用,可缩短首便时间,增加排泄量,并且决明子正丁醇提取物中主要为蒽醌苷和萘并吡喃酮苷类。刘旭等^[69]考察决明子对便秘小鼠结肠运动功能的影响,发现决明子灌胃治疗可抑制结肠内水通道蛋白 3 的功能,增加肠道水分,发挥润肠通便作用。

2.8 抗菌作用

决明子对细菌、真菌都有一定的抗菌作用。熊卫东等^[70]通过抑菌试验对决明子、虎杖等含有蒽醌类成分中药的天然抑菌性进行研究,发现决明子对大肠杆菌、产气杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、青酶等具有较强的抑菌活性,其中蒽醌类成分大黄素对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌有强抑制作用^[71],大黄酚和大黄素甲醚除抑菌作用外还有一定的免疫调节作用^[54]。此外决明子水浸物对某些皮肤真菌有抑制作用,其醇提取物可抑制金黄色葡萄球菌、伤寒及副伤寒杆菌及白喉杆菌^[72]。除了对人体病原菌有抗菌作用外,决明子对植物病原菌也有一定抑制作用,决明子乙醇提取物及氯仿提取物对油菜菌核

病菌、棉花炭疽病菌、弯孢菌、金黄色葡萄球菌、镰刀菌的抑制作用较好^[73]。

2.9 其他作用

决明子提取物及其组分对神经系统疾病有显著的预防保护作用,影响人单胺氧化酶(human monoamine oxidase, hMAO)活性,尤其高选择性的抑制 hMAO-A 活性,对焦虑及抑郁有预防作用^[74];有实验证明^[75],大黄素及大黄素甲醚为多巴胺 D₃R 激动剂和血管加压素 V_{1A} 拮抗剂,对神经系统起到一定的保护作用。此外,Yu 等^[76]研究发现决明子蒽醌类成分 obtusifolin 和 aurantio-obtusin 可作为开发新型凝血酶抑制剂的先导化合物,是强凝血酶抑制剂。Yuen 等^[77]探究发现决明子化合物可能与 5-羟色胺受体结合后激活受体控制食欲而发挥抗肥胖作用。另有研究报道大黄素甲醚是一种潜在的治疗宫颈癌的药物成分^[78]。

3 毒性研究

决明子的药理活性十分广泛,但越来越多的不良反应也同时显现出来,近年来决明子的毒性研究不断深入,有相关实验表明^[79]决明子可能存在一定的亚慢性毒性,主要发生于消化系统、肝肾及生殖系统,毒性成分可能为蒽醌类成分^[80],因此决明子不宜长期服用。Yang 等^[81]对其潜在肝毒性进行了进一步研究,监测大鼠 TC、TG、LDL、HDL 等指标的变化,发现决明子水提物可使大鼠脂代谢紊乱,进而对肝脏造成一定损伤,潜在的肝毒性植物化学物质为大黄素、大黄酸、橙黄素等成分。

4 决明子的 Q-Marker 预测分析

中药质量是中药临床安全有效的基础,刘昌孝院士提出的中药 Q-Marker 的新概念为中药质量控制、质量标准的建立提供了新思路。中药 Q-Marker 是存在于中药材和中药产品(如中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂)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。因此通过文献分析,对决明子 Q-Marker 进行预测,有利于建立决明子科学全面的质量控制方法。

4.1 基于植物亲缘性及化学成分特有性的决明子 Q-Marker 预测分析

决明子来源于豆科决明属的决明和小决明,决明属植物全世界有 600 余种,主要分布于热带、亚热带及温带地区,我国决明属植物有 10 余种,其中

含有的中药材有决明子、番泻叶、野扁豆等。决明属化学成分多种多样,目前已分离出化合物单蒽核蒽醌及其苷类 85 个、蒽酚及蒽酮衍生物 13 个、萘并吡喃酮类 26 个、黄酮类化合物 73 个、生物碱类 16 个、苯丙素类 12 个、萜类 11 个,还有一些二苯乙烯类化合物、多糖、脂肪酸、氨基酸等^[82]。蒽醌类、黄酮类及萘并吡喃酮类化合物是决明属的主要次生代谢产物,其中蒽醌类成分和萘并吡喃酮类成分被认为是决明子主要活性物质^[83]。

药用植物代谢产物与环境条件直接相关,产地、品种等因素直接影响植物体内次生代谢产物的积累差异。杨东方等^[84]对 22 批不同产地、采集方式的决明子中 5 种游离蒽醌成分进行比较,发现不同来源的决明子在化学成分的组分和含量上存在不同程度的差异,这表明其化学成分与产地、地理位置等生态环境存在一定的相关性。有研究表明^[85]决明、小决明、生品决明、炒决明的总蒽醌、结合蒽醌、游离蒽醌、蒽醌苷元含量各有差异,因此通过对不同结构蒽醌类成分在各种群的分布情况也可以反映出这些种群之间的亲缘及进化关系。除此之外,萘并吡喃酮类化合物是决明属中一类特异性成分,且大部分成分可从决明子中分离得到,含量较高,是决明子有效活性成分。综合以上对决明子化学成分分布差异性和特有性分析,蒽醌类成分及萘并吡喃酮类成分可作为决明子 Q-Marker 筛选的重要参考。

4.2 基于化学成分与有效性相关证据的决明子 Q-Marker 预测分析

4.2.1 成分与传统功效相关性 《中国药典》2020 年版中描述决明子的功效为清热明目,润肠通便,用于治疗目赤涩痛,羞明多泪,头痛眩晕,目暗不明,大便秘结。决明子属于清热泻火药,其清肝火,泻热作用较强。现代药理研究表明,决明子蒽醌类成分是润肠通便的主要活性成分,大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、芦荟大黄素具有规律的泻下和润肠通便作用,可缓解便秘^[86],并且蒽醌糖苷类成分可增强肠道的排泄功能,达到导泻效果,这与决明子润肠通便的传统功效相一致。决明子属于清热泻火药,其清热明目作用主要体现在降压、抗炎、抗菌、保肝护目等药理作用。橙黄决明素可降低 NO、前列素 E₂ 的生成,降低脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞核因子 κ B 的激活,表明其具有一定的抗炎作用^[87],且橙黄决明素可舒张全身动脉,扩张血管,对高血

压引起的头晕有一定治疗作用^[39];芦荟大黄素可低剂量相关性降低血压^[88]。除此之外决明子多糖具有抗氧化、保肝护目等作用,研究表明多糖成分对视网膜结构具有恢复作用,降低视网膜损伤程度。以上所提成分的生物活性与决明子传统功效有共同之处,蒽醌类成分为主要药效物质基础,大黄素、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚、橙黄决明素及蒽醌糖苷类成分可考虑作为决明子的 Q-Marker,另外决明子多糖的活性表明也可将其列入 Q-Marker 的主要选择范围。

4.2.2 成分与传统药性相关性 “性、味、归经”是中药药性理论的重要组成部分,药性来自药物自身所含的有效成分、生物活性及其药理作用,是指导中医临床用药的重要依据,可作为确定 Q-Marker 的指标之一。决明子性微寒,味甘、苦,归肝、大肠经。根据中药药性理论,“甘味”“苦味”的物质基础应具有“甘味”“苦味”的味觉特征及功能属性。“甘味”能补能缓能和,甘味药的化学成分多以糖类、皂苷、脂肪、维生素、蛋白质、甾醇及氨基酸等为主^[89];“苦味”能泄能燥,化学成分多以生物碱、挥发油、苷类、醌类、黄酮类及苦味素等为主,决明子性微寒,因而属苦寒药,化学成分尤以生物碱和苷类为主^[90]。经以上分析,决明子“甘味”“苦味”相关的成分主要为苷类、多糖类,可作为决明子 Q-Marker 选择的重要参考依据。

4.2.3 成分与现代药效用途相关性 糖尿病、高脂血症是现代人们易患的 2 种疾病,同时带来各种并发症危害身心健康。现代临床研究证明,决明子对这两种疾病的防治有积极作用,具有显著的调血脂及抗糖尿病并发症的作用。决明子蒽醌类物质是调血脂的主要成分,蒽醌糖苷具有减少胆固醇吸收,降低高脂血症大鼠血清 TC、TG 及 LDL-C 水平的作用。张加雄等^[91]从决明子正丁醇提取物中分离出 6 个有效单体化合物,包括钝叶素、橙黄决明素、钝叶决明素苷、钝叶素苷、大豆苷和 cassitoroside,发现橙黄决明素可通过增强低密度脂蛋白受体 LDLR 基因的转录水平来调节血脂。有证据表明,大黄素、橙黄决明素、chryso-obtusin-2-O- β -D-glucoside 具有抑制 AR 活性作用,影响糖尿病并发症发展,决明子苷、决明子苷 C、红镰霉素-6-O- β -D-葡萄糖苷、钝叶素、大黄素可抑制 AGEs 的生成,阻碍糖尿病并发症的发生,其中红镰霉素-6-O- β -D-葡萄糖苷对 NF- κ B 的激活和 fibronectin 与转化生长

因子 $\beta 1$ 的表达有显著的抑制作用, 防治糖尿病肾病^[92]。分析可知, 大黄素、橙黄决明素、蒽醌糖苷等蒽醌类物质及决明子苷、决明子苷 C 等萘并吡喃酮类物质是决明子调血脂、抗糖尿病的主要物质基础, 可作为决明子 Q-Marker 的筛选对象。

4.3 基于成分可测性的决明子 Q-Marker 预测分析

成分可测性是中药 Q-Marker 的筛选依据之一, 是建立质量评价标准的必要条件, 常用的定性定量手段为色谱分析技术。经前文分析, 决明子中蒽醌类成分、萘并吡喃酮类成分及决明多糖是决明子主要药效物质基础, 因此考虑作为决明子 Q-Marker 的主要选择。骆宜等^[17]采用 HPLC-IT-TOF MS 联用技术对决明子化学成分进行鉴别, 共鉴别出了 17 个成分, 包括 7 个萘并吡喃酮类成分、7 个蒽醌类成分和 3 个萘酚类化合物, 同时建立了测定决明子药材中决明子苷 C、决明子苷 B₂ 及红镰霉素龙胆二糖苷三个萘并吡喃酮成分的 HPLC 含量测定方法^[93]。魏喜芹等^[94]建立了决明子蒽醌苷元类及萘并吡喃酮苷类成分含量的一测多评方法, 主要对 6 批决明子中红镰霉素龙胆二糖苷、大黄酚和大黄素甲醚进行测定, 结果准确可靠。姬蕾等^[95]采用超高效液相色谱技术建立了决明子指纹图谱, 初步确认决明子中 10 种化合物, 包括决明子苷 B₂、决明子苷 C₂、红镰霉素-6-O- β -龙胆二糖苷、决明子苷 C、橙黄决明素、大黄酸、黄决明素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚。申玉龙等^[96]建立可同时测定 4 种蒽醌类成分 HPLC 测定方法, 可用于决明子的质量评价。目前, 决明子多糖的测定方法局限性较大, 多糖成分种类多, 结构复杂, 分离纯化及结构鉴定难度大, 多糖的定性、定量测定尚存在较大困难^[97]。决明子多糖的测定大多在分析多糖水解后的单糖组成的基础上, 根据摩尔比通过标准单糖了解多糖的基本组成和特征。万强等^[98]采用分光光度法和 HPLC 衍生化法测定多糖水解后单糖含量, 建立 12 批药材的决明子多糖 HPLC 指纹图谱, 分析的决明子多糖的组成特征。邓施璐等^[99]应用气相色谱法分析决明子多糖的单糖组成, 并采用苯酚硫酸法进行换算, 测定决明子多糖的含量。

决明子蒽醌类成分、萘并吡喃酮类成分含量较高, 且易通过色谱法测定, 可作为筛选 Q-Marker 的重要依据, 同时需对其化学物质组进行深入研究, 提高测定方法的专属性。决明子多糖与其有效性密切联系, 可考虑决明子 Q-Marker 的筛选对象, 但决

明子特异性、结构性的定量测定方法相对匮乏, 需进一步开发研究。

4.4 基于炮制对化学成分影响的决明子 Q-Marker 预测分析

已有相关研究报道^[100-101]采用高效液相色谱技术建立生、炒决明子的指纹图谱, 比较两者差异考察炮制对决明子化学成分的影响, 分析发现炮制前后决明子化学成分发生明显变化, 某些苷类成分含量显著降低, 部分苷元类成分含量明显升高, 部分不变或降低。赖日明^[102]比较了决明子生品、清炒炮制品和微波炮制品中蒽醌类成分含量差异, 生品中结合蒽醌含量高于炮制品, 炮制品游离蒽醌远高于生品, 且微波法对化学成分含量影响更大。戈大春等^[103]采用高效液相色谱法对决明子中 6 种游离蒽醌的含量进行检测, 炮制方法为清炒法, 与生品比较, 橙黄决明素和大黄酸的含量变化不大, 大黄酚和大黄素甲醚含量降低, 决明蒽醌和大黄素含量升高, 而杨冰等^[104]建立 HPLC 方法测定不同炒制程度下决明子中 11 种成分含量, 橙黄决明素、决明素、黄决明素、美决明子素、大黄素含量变化不大, 大黄酚及大黄素甲醚 7 种蒽醌苷元成分呈现升高趋势, 这与前人实验结果相符, 由此推测化学成分含量的变化可能与炮制方法、时间及温度有关, 直接影响化学成分含量高低; 炒制后决明子苷、决明子苷 B₂、决明子苷 C 及红镰霉素-龙胆二糖苷四种萘并吡喃酮苷类成分含量显著下降, 可能是由于受热苷类分解导致成分含量降低。炮制会影响决明子有效成分的含量变化, 但原有的有效成分仍存在, 因此可选择蒽醌类成分大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、橙黄决明素及萘并吡喃酮苷类成分决明子苷、决明子苷 B₂、决明子苷 C 及红镰霉素-龙胆二糖苷为决明子 Q-Marker 的主要对象。

5 结语

决明子为典型的清热泻火药, 应用历史悠久, 资源丰富, 药食同源的特性使其具有广阔的开发前景。决明子含有蒽醌类、萘并吡喃酮类、脂肪酸类、多糖等多种化学成分, 表现出广泛的生理活性, 但多集中于降压调脂、抗氧化、保护肝脏等作用方面, 需加强对决明子化学成分的研究, 开发出新的药理作用, 并逐渐延伸至临床研究, 扩大决明子的应用范围, 此外决明子长期服用存在一定的毒性, 限制了决明子的应用, 必须加大对其毒理研究, 增加临床用药的安全性。决明子的品质受产地、品种、炮

制等多方面因素的影响,使其化学成分和药效存在差异,例如受炮制影响生决明子长于清肝热、润肠燥,而炒决明子长于平肝养肾。因此应从多方面评价决明子的品质好坏,传统的以单一指标成分和标准来评价决明子质量的评价方法已不适用,建立全面、科学的决明子质量评价方法,指导决明子合理利用十分必要。

本文在总结分析决明子化学成分及药理作用的基础上,以中药 Q-Marker 新概念为指导,从植物亲缘性及化学成分特有性、化学成分有效性,成分可测性和炮制的影响 5 个方面对决明子 Q-Marker 的预测和筛选进行初步分析和论证,蒽醌类成分大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、大黄素甲醚、橙黄决明素及蒽并吡喃酮类成分决明子苷、决明子苷 C、红镰霉素龙胆二糖苷、决明子苷 B₂ 为主要筛选对象。中药质量与中药有效性及安全性紧密联系,质量优劣是临床应用是否有效的重要标准, Q-Marker 理论对建立更完善的质量标准具有重要意义。同时,基于决明子 Q-Marker 的预测分析,结合现代生物学技术展开对其质量的深入研究,进一步明确决明子的 Q-Marker 是重要研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 葛肖波,薛晓琳,李鑫,等.基于现代文献探讨干预血脂异常的药食同源类药物用药特点及其病机分析[J].世界中西医结合杂志,2020,15(5):845-849.
- [2] 中国药典[S].一部.2020:151.
- [3] 陈鸿平,刘飞,郭换,等.两基原中药决明子 UPLC 指纹图谱研究[J].中草药,2017,48(18):3826-3832.
- [4] 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.
- [5] 刘飞.两基原中药决明子质量等同性与安全性研究[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [6] 冯蕾.决明子水溶性多糖的精细结构、构象特征及其流变行为研究[D].南昌:南昌大学,2018.
- [7] Guo R X, Wu H W, Yu X K, et al. Simultaneous determination of seven anthraquinone glycosides of crude and processed semen cassiae extracts in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): E1803.
- [8] Guo C Y, Liao W T, Qiu R J, et al. Aurantio-obtusin improves obesity and insulin resistance induced by high-fat diet in obese mice [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 346-360.
- [9] Dong X, Fu J, Yin X, et al. Cassiae semen: A review of its phytochemistry and pharmacology (Review) [J]. *Molecular Med Rep*, 2017, 16(3):2331-2346.
- [10] 李婷,冯占民,杨巡纭,等.决明属植物的化学成分及药理作用研究进展[J].林产化学与工业,2012,32(6):107-118.
- [11] 陈秋东,徐蓉,徐志南,等.决明子中蒽醌类化学成分及其生物活性研究进展[J].中国现代应用药学,2003(02):120-124.
- [12] Pang X, Li N N, Yu H S, et al. Two new naphthalene glycosides from the seeds of *Cassia obtusifolia* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2019, 21(10):970-976.
- [13] Tianaka S, Takido M. Studies on the constituents of the seeds of *Cassia obtusifolia* L. The structures of two naphthopyrone glycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(10):3980-3984.
- [14] Youn I S, Han A R, Choi J S, et al. A new naphthalenic lactone glycoside from the seeds of *Cassia obtusifolia* [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(3):429-431.
- [15] Tang L Y, Wang Z J, Fu M H, et al. A new anthraquinone glycoside from seeds of *Cassia obtusifolia* [J]. *Chin Chem Lett*, 2008, 19(9):1083-1085.
- [16] Wang S Y, Feng K Y, Han L F, et al. Glycosidic compounds from *Cassia obtusifolia* seeds and their inhibitory effects on OATs, OCTs and OATPs [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 32:105-109.
- [17] 骆宜,张乐,王卫华,等.高效液相色谱-离子阱-飞行时间质谱鉴定决明子化学成分[J].药物分析杂志,2015,35(8):1408-1416.
- [18] Takahashi S, Takido M. Studies on the constituents of the seeds of *Cassia tora* L.II. (on the purgative crude drugs. VII.) the structure of the new naphtho- α -pyrone derivative, toralactone [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1973, 93(3):261-267.
- [19] Hatano T, Uebayashi H, Ito H, et al. Phenolic constituents of *Cassia seeds* and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1999, 47(8):1121-1127.
- [20] Zhang Z, Yu B. Total synthesis of the antiallergic naphtho- α -pyronetetraglucoside, cassiaside C(2), isolated from *Cassia seeds* [J]. *J Org Chem*, 2003, 68(16):6309-6313.
- [21] Hatano T, Uebayashi H, Ito H, et al. Phenolic constituents of *Cassia seeds* and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 1999, 47(8):1121-1127.

- [22] Lee G Y, Jang D S, Lee Y M, *et al.* Naphthopyroneglucosides from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(7): 587-590.
- [23] Tianaka S, Takido M. Studies on the constituents of the seeds of *Cassia obtusifolia* L. The structures of two naphthopyrone glycosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(10): 3980-3984.
- [24] 孟哲, 王曼泽, 刘万毅. 决明子中不饱和脂肪酸高效液相色谱重叠峰的解析 [J]. *化学世界*, 2012, 53(3): 146-150.
- [25] 蔡瑾瑾, 陈璐. GC-MS 分析王不留行、决明子、酸枣仁炒制前后脂肪油成分的变化 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(15): 31-34.
- [26] 刁全平, 侯冬岩, 郭华, 等. 决明子中脂肪酸的气相色谱-质谱分析 [J]. *鞍山师范学院学报*, 2014, 16(4): 28-30.
- [27] 项略, 胡启迪, 顾青青, 等. GC-MS 法测定决明子脂肪油组成及稳定性探讨 [J]. *上海中医药杂志*, 2012, 46(7): 78-81.
- [28] Cheng J, He S, Wan Q, *et al.* Multiple fingerprinting analyses in quality control of *Cassiae Semen* polysaccharides [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1077/1078: 22-27.
- [29] 刘金金, 殷军艺, 黄晓君, 等. 决明子多糖结构和生物活性功能研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(23): 212-224.
- [30] 周菊峰, 彭爱姣. 差示分光光度法测定决明子中8种必需氨基酸 [J]. *西北药学杂志*, 2011, 26(1): 25-27.
- [31] 冯潜, 刘祖碧, 宋涛, 等. 决明子营养价值分析及蛋白提取工艺研究 [J]. *生物学杂志*, 2014, 31(4): 103-106.
- [32] 杨冰, 秦昆明, 徐滢, 等. 决明子生品及炮制品中无机元素的含量测定 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3294-3299.
- [33] 方雪琴. 决明子研究进展 [J]. *上海医药*, 2011, 32(8): 391-394.
- [34] 谭颖杰. 决明子水提物对自发性高血压大鼠降压作用的实验研究 [J]. *中外医学研究*, 2012, 10(27): 141.
- [35] 叶泉英, 陈启生, 李艳文, 等. 决明子水提物干预 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯诱导高血压模型大鼠血压的变化 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(11): 1705-1711.
- [36] Hyun S K, Lee H, Kang S S, *et al.* Inhibitory activities of *Cassia tora* and its anthraquinone constituents on angiotensin-converting enzyme [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 178-184.
- [37] 贺韵涵, 辛宝. 三种具有降压作用的药食两用物品研究进展 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(27): 169.
- [38] Shih Y H, Chen F A, Wang L F, *et al.* Discovery and study of novel antihypertensive peptides derived from *Cassia obtusifolia* seeds [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(28): 7810-7820.
- [39] Li S, Li Q, Lv X, *et al.* Aurantio-obtusin relaxes systemic arteries through endothelial PI3K/AKT/ENOS-dependent signaling pathway in rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 128(3): 108-115.
- [40] 李丹, 董开心, 刘燕华, 等. 降脂类中药降脂成分及降脂机制的研究进展 [J]. *江西医药*, 2020, 55(11): 1736-1740.
- [41] 熊英. 决明子蒽醌苷防治高脂血症实验研究 [J]. *湖北中医杂志*, 2015, 37(1): 18-19.
- [42] 刘国华, 张延敏. 决明子降血脂的有效成分研究 [J]. *河南中医*, 2012, 32(11): 1535-1536.
- [43] Mei L, Tang Y C, Li M, *et al.* Co-administration of cholesterol-lowering probiotics and anthraquinone from *Cassia obtusifolia* L. ameliorate non-alcoholic fatty liver [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138078.
- [44] Li J Z, Wang X, Yuan Y, *et al.* An *in vitro* test system for evaluation of SCAP-SREBP pathway inhibitory activities of traditional Chinese medicines [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(78): 49244-49250.
- [45] Awasthi V K, Mahdi F, Chander R, *et al.* Hypolipidemic activity of *Cassia tora* seeds in hyperlipidemic rats [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(1): 78-83.
- [46] 张喜, 董慧. 决明子及其主要成分治疗高脂血症的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(35): 3972-3974.
- [47] 王秋燕. 决明子提取物的制备工艺、质量控制及抗糖尿病作用研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [48] Wang Q Y, Tong A H, Pan Y Y, *et al.* The effect of *Cassia seed* extract on the regulation of the LKB1-AMPK-GLUT4 signaling pathway in the skeletal muscle of diabetic rats to improve the insulin sensitivity of the skeletal muscle [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 108.
- [49] Zhang M L, Li X, Liang H F, *et al.* *Semen cassiae* extract improves glucose metabolism by promoting GLUT4 translocation in the skeletal muscle of diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 235.
- [50] Wang Q Y, Zhou J W, Xiang Z N, *et al.* Anti-diabetic and renoprotective effects of *Cassiae Semen* extract in the streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111904.
- [51] 宋云梅. 决明子蒽醌苷对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(20): 6-7.
- [52] Lee G Y, Jang D S, Lee Y M, *et al.* Naphthopyrone-

- glucosides from the seeds of *Cassia tora* with inhibitory activity on advanced glycation end products (AGEs) formation [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(7): 587-590.
- [53] Jung H A, Ali M Y, Choi J S. Promising inhibitory effects of anthraquinones, naphthopyrone, and naphthalene glycosides, from *Cassia obtusifolia* on α -glucosidase and human protein tyrosine phosphatases 1B [J]. *Molecules*, 2016, 22(1): E28.
- [54] 骆宜, 张乐, 王卫华, 等. 高效液相色谱-离子阱-飞行时间质谱鉴定决明子化学成分 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(8): 1408-1416.
- [55] 谢薇, 刘广超. 决明子水溶性成分对四氯化碳所致小鼠急性肝损伤的保护作用研究 [J]. *中国民康医学*, 2016, 28(3): 76-77.
- [56] 蒲加伟, 杨雄, 吴余, 等. 决明子总蒽醌对脂多糖诱导大鼠急性肝损伤的作用及其机制探讨 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 6-11.
- [57] Seo Y, Song J S, Kim Y M, *et al.* Toralactone glycoside in *Cassia obtusifolia* mediates hepatoprotection via an Nrf2-dependent anti-oxidative mechanism [J]. *Food Res Int*, 2017, 97: 340-346.
- [58] 周维维. 中药决明子在眼科辅助性治疗方面的研究 [J]. *人人健康*, 2019(13): 200-201.
- [59] 邵鸿展. 决明子对糖尿病患者玻璃体视网膜术后高血压的预防作用 [J]. *糖尿病新世界*, 2020, 23(1): 171-173.
- [60] 张新, 赵燕, 魏玲. 决明子多糖对大鼠青光视网膜细胞的保护作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(15): 3739-3742.
- [61] 黄晓丹, 郑荣波, 谭蕊蓉, 等. 决明子提取物对小鼠实验性晶状体氧化应激状态的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2012, 23(2): 167-170.
- [62] 刘月丽, 陈依雨, 吕俊华. 决明子对脂肪肝大鼠肝组织抗氧化能力的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(12): 1617-1618.
- [63] 李磊, 赵花金, 伍子焄, 等. 决明子抗氧化作用机制的网络药理学分析 [J]. *浙江农业学报*, 2020, 32(10): 1855-1865.
- [64] Dong X, Zeng Y W, Liu Y, *et al.* Aloe-emodin: A review of its pharmacology, toxicity, and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(2): 270-281.
- [65] 蔡俊泰, 徐芷茵, 徐国强, 等. 决明子蛋白水解产物的抗氧化活性: 热和胃肠稳定性, 肽鉴定和计算机分析 [J]. *现代食品科技*, 2019, 35(9): 38-48.
- [66] 郭晓强, 颜军, 郭晓勇, 等. 决明子水溶性多糖的纯化及抗氧化活性研究 [J]. *食品科学*, 2007, 28(8): 205-208.
- [67] 纪晓萍, 张炯丰, 方东生. 大黄提取物中游离蒽醌对实验性便秘小鼠的泻下作用 [J]. *黑龙江中医药*, 2019, 48(6): 336-337.
- [68] 张加雄, 万丽, 胡铁娟, 等. 决明子提取物泻下作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2005, 16(6): 467-468.
- [69] 刘旭, 杜爱林, 姜洪波, 等. 决明子对便秘小鼠结肠肌电和水通道蛋白 3 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(8): 2145-2147.
- [70] 熊卫东, 马庆一. 含蒽醌的中草药: 一类潜在的天然抑菌防腐剂初探 [J]. *天津中医药*, 2004, 21(2): 158-160.
- [71] 陈琦, 楼秀芹, 刘涛, 等. 大黄素对金黄色葡萄球菌生物膜抑制作用的体外研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2020, 40(9): 703-708.
- [72] 周止敬. 决明子验方 [J]. *家庭医学*, 2016(9): 54.
- [73] 程铃铃, 孙梅, 涂凌. 决明子提取物对植物病原菌的抑菌活性初探 [J]. *四川理工学院学报: 自然科学版*, 2005, 18(2): 53-55.
- [74] Paudel P, Seong S H, Shrestha S, *et al.* In vitro and in silico human monoamine oxidase inhibitory potential of anthraquinones, naphthopyrones, and naphthalenic lactones from *Cassia obtusifolia* Linn seeds [J]. *ACS Omega*, 2019, 4(14): 16139-16152.
- [75] Paudel P, Seong S H, Fauzi F M, *et al.* Establishing GPCR targets of hMAO active anthraquinones from *Cassia obtusifolia* linn seeds using in silico and in vitro methods [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(13): 7705-7715.
- [76] Yu X, Wei L H, Zhang J K, *et al.* Anthraquinones from *Cassiae semen* as thrombin inhibitors: In vitro and in silico studies [J]. *Phytochemistry*, 2019, 165: 112025.
- [77] Yuen H, Hung A, Yang A W H, *et al.* Mechanisms of action of *cassiae semen* for weight management: A computational molecular docking study of serotonin receptor 5-HT_{2C} [J]. *Int J MolSci*, 2020, 21(4): E1326.
- [78] 王淑红, 杨春娟, 刘璐, 等. HPLC 测定决明子中 6 种游离蒽醌含量 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2015, 49(1): 22-26.
- [79] Zhao Y M, Wu L, Zhang S, *et al.* Safety evaluation and risk control measures of *Cassiae Semen* [J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(21): 4074-4078.
- [80] 杨津兰, 李雅秋, 王旗. 决明子中 28 种主要化学成分潜在肾毒性筛选 [A]//新时代·新技术·新策略·新健康论文集 [C] 武汉: 中国药理学会, 2019: 1.
- [81] Yang J L, Zhu A, Xiao S, *et al.* Anthraquinones in the aqueous extract of *Cassiae semen* cause liver injury in rats through lipid metabolism disorder [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153059.
- [82] 孙建慧, 黄圆圆, 郭兰萍, 等. 决明属植物化学成分与药理作用研究进展 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(9): 145-159.

- [83] 李春晓, 王月明, 韦东来, 等. 决明子的主要化学成分和药理作用研究进展 [J]. 现代农业研究, 2018(6): 47-50.
- [84] 杨东方, 胡云飞, 蔡翠芳, 等. 基于特征图谱分析市售决明子质量现状 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1328-1333.
- [85] 李金金, 罗长浩. 中药决明子有效成分、药理作用与发展前景 [J]. 农产品加工, 2018(17): 71-72.
- [86] 高娃, 付立波. 决明子对家兔离体小肠平滑肌活动的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 735-736.
- [87] Hou J Y, Gu Y, Zhao S, *et al.* Anti-inflammatory effects of aurantio-obtusin from seed of *Cassia obtusifolia* L. through modulation of the NF- κ B pathway [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3093.
- [88] 李牧, 杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(9): 765-768.
- [89] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 77-78.
- [90] 吴安芝, 张引拖. 论述苦味药的药性特征及其配伍作用 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 85-86.
- [91] 张加雄, 万丽, 王凌. 决明子降血脂有效部位的化学成分 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(6): 648-650.
- [92] Jung D H, Kim Y S, Kim N H, *et al.* Extract of *Cassiae Semen* and its major compound inhibit S100b-induced TGF- β 1 and fibronectin expression in mouse glomerular mesangial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 641(1): 7-14.
- [93] 骆宜, 刘斌. HPLC 法测定决明子中 3 个蒽并吡喃酮类成分的含量 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3774-3777.
- [94] 魏喜芹, 魏世杰, 马研妮. 一测多评法测定决明子中蒽醌苷元类和蒽并吡喃酮苷类有效成分含量 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 189-192.
- [95] 姬蕾, 杨冉冉, 乔艺涵, 等. 决明子超高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 环球中医药, 2019, 12(5): 691-696.
- [96] 申玉龙, 徐达, 金艳敏, 等. 高效液相色谱法测定决明子 4 种成分含量 [J]. 中国药业, 2020, 29(9): 134-136.
- [97] 张慧娟, 龚苏晓, 许浚, 等. 泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4741-4751.
- [98] 万强, 吴学昊, 范华均, 等. HPLC 衍生化法分析决明子多糖水解产物中单糖组分及其多糖组成特征的研究 [J]. 分析测试学报, 2014, 33(11): 1231-1236.
- [99] 邓施璐, 龙远春, 张兵, 等. 决明子多糖含量测定方法 [J]. 南昌大学学报: 理科版, 2019, 43(3): 241-245.
- [100] 郭日新, 于现阔, 张晓, 等. 决明子炮制过程化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3145-3149.
- [101] 白发平, 杨冰, 谢莉, 等. 决明子炮制前后指纹图谱比较研究 [J]. 江西科学, 2018, 36(6): 909-915.
- [102] 赖日明. 不同炮制方法对决明子中蒽醌类成分含量的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(20): 5.
- [103] 戈大春, 沈多荣, 王卓君. 炮制对决明子中六种游离蒽醌含量的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(7): 1763-1765.
- [104] 杨冰, 秦昆明, 李伟东, 等. 不同炒制程度下决明子中 11 种成分含量变化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(7): 1364-1371.

[责任编辑 王文倩]