

基于化学成分、药理作用和网络药理学的余甘子质量标志物 (Q-Marker) 预测分析

陈静梅^{1,2,3}, 郝二伟^{2,3,4}, 杜正彩^{2,3,4}, 李思维^{1,2,3}, 王星圆^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,3*}, 邓家刚^{2,3,4*}

1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200
2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
3. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200
4. 广西中医药大学 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530200

摘要: 余甘子为大戟科植物余甘子 *Phyllanthus emblica* 的干燥成熟果实。对余甘子化学成分及主要药理作用进行综合分析, 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 对余甘子从传统药性、药效、药效物质基础和化学成分可测性的角度进行 Q-Marker 初步预测。基于文献整合及数据分析对余甘子 Q-Marker 的来源范围进行筛选, 通过网络药理学进行成分有效性分析, 酚酸类及黄酮类成分中木犀草素、槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯等化合物可作为余甘子的主要 Q-Marker, 为其整体质量控制提供参考依据。

关键词: 余甘子; 质量标志物; 酚酸类; 黄酮类; 木犀草素; 槲皮素; 山柰酚; (-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)05-1570-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.033

Predictive analysis on quality marker of *Phyllanthus emblica* based on chemical composition, pharmacological effects and network pharmacology

CHEN Jing-mei^{1,2,3}, HAO Er-wei^{2,3,4}, DU Zheng-cai^{2,3,4}, LI Si-wei^{1,2,3}, WANG Xing-yuan^{1,2,3}, HOU Xiao-tao^{1,2,3}, DENG Jia-gang^{2,3,4}

1. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China
3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China
4. Guangxi Scientific Experimental Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Yuganzi (*Phyllanthi Fructus*) is the dry mature fruit of *Phyllanthus emblica* in Euphorbiaceae. Chemical composition and main pharmacological activities of *P. emblica* were summarized in this paper, based on quality marker (Q-Marker) theory of traditional Chinese medicine, Q-Marker of *P. emblica* was predicted and analyzed from the perspective of traditional medicinal property and efficacy, chemical composition effectiveness and measurability. Based on literature integration and data analysis, Q-Marker source range of *P. emblica* was screened, and the effectiveness of components of *P. emblica* was further confirmed through network pharmacology. Phenolic acids and luteolin, quercetin, kaempferol, and (-)-epigallocatechin-3-gallate in flavonoids can be used as the main Q-Markers of *P. emblica*, in order to provide reference for the whole quality control of *P. emblica*.

Key words: *Phyllanthus emblica* L.; quality marker; phenolic acids; flavonoids; luteolin; quercetin; kaempferol; (-)-epigallocatechin-3-gallate

收稿日期: 2021-07-09

基金项目: 2017 年广西中药药效研究重点实验室 (17-259-20); 广西中医药大学 2020 年研究生教育创新计划项目 (YCSZ2020008); 广西高等学校高水平创新团队及卓越学者计划项目 (2019-52)

作者简介: 陈静梅 (1996—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药分析学研究。E-mail: 2369375473@qq.com

*通信作者: 侯小涛, 博士生导师, 教授, 主要从事中药活性成分与质量控制研究。E-mail: xthou@126.com

邓家刚, 广西终身教授。E-mail: dengjg53@126.com

余甘子为大戟科植物余甘子 *Phyllanthus emblica* L. 的干燥成熟果实，又名庵摩勒、滇橄榄、橄榄子、油柑子等^[1]。在印度、马来西亚、菲律宾、泰国和中国等国家广泛分布，在我国余甘子主要分布于广东、广西、海南等地^[2]。余甘子药用始见于《新修本草》^[3]。《中国药典》2020 年版将其作为藏族习用药材收录，记载其味甘、酸、涩，性凉，归肺、胃经，具有清热凉血、消食健胃、生津止咳等传统功效，常用于血热血瘀、消化不良等疾病^[4]。壮医认为余甘子性苦、甜、涩，微寒，能够通火路、调气道谷道、解毒生津、止咳化痰，用于贫痧（感冒）、口干烦渴、风火牙痛、兵霜火豪（白喉）、埃病（咳嗽）、心头痛（胃痛）、能蚌（黄宜）和火眼^[5]。余甘子可药食两用，传统临床用药常与诃子、毛诃子配伍使用，称为“大三果”，使用频率极高。目前，国内外对余甘子研究的报道除了化学研究和药理研究外，还涉及栽培技术^[6]、组织培养^[7]、产品研发^[8]等。余甘子既是民族药又是药食同源物质，功效确切，具有良好的开发前景，但现行质量标准如《中国药典》2020 年版、《广西壮族自治区壮药质量标准》等还需进一步

完善。本文对余甘子化学成分及主要药理作用进行总结，并基于余甘子传统药性、功效及化学成分可测性等方面对余甘子质量标志物（quality marker, Q-Marker）进行初步预测分析，并采用网络药理学技术从生物信息和化学角度对余甘子 Q-Marker 进行进一步的分析确认，为整体质量控制提供参考依据。

1 化学成分

余甘子含有多种化学成分，主要包括多酚（包括鞣质）、蛋白质、维生素、多糖、还原糖、有机酸、黄酮及微量元素等多种成分。其中以维生素、多糖、黄酮及鞣质的含量为最高。余甘子各部位富含的化学成分均不相同，其果实是主要的药用部位。新鲜余甘子果实中鞣质的质量分数高达 45%，干燥余甘子果实中鞣质的质量分数为 14%^[9]。

1.1 多酚类

1.1.1 没食子酸类化合物 没食子酸类是一种酚酸类化合物，在余甘子各部位均有分布，且参与了多种生理活动。余甘子中含有大量的没食子酸及其衍生物，他们与粘酸或苹果酸结合产生多种酚酸类化合物，见图 1 和表 1。

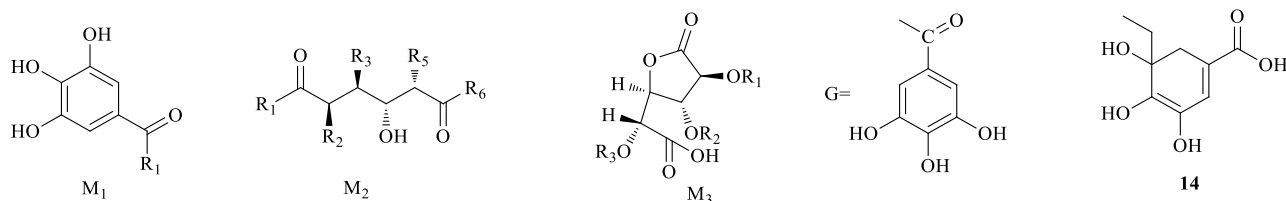


图 1 余甘子中没食子酸类化合物的母核、取代基及化合物 14 的化学结构

Fig. 1 Parent nucleus and substituent groups of gallic acids and chemical structure of compound 14 in *P. emblica*

表 1 余甘子中没食子酸类化合物

Table 1 Gallic acid compounds in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
1	双没食子酸	M ₁	R ₁ =G	10
2	没食子酸	M ₁	R ₁ =OH	11-12
3	没食子酸甲酯	M ₁	R ₁ =OCH ₃	11
4	粘酸-3-O-没食子酸酯	M ₂	R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₃ =G, R ₅ =H, R ₆ =OH	13
5	粘酸-2-O-没食子酸酯	M ₂	R ₁ =OH, R ₂ =G, R ₃ =H, R ₅ =H, R ₆ =OH	13
6	粘酸-2,5-二-O-没食子酸酯	M ₂	R ₁ =OH, R ₂ =G, R ₃ =H, R ₅ =G, R ₆ =OH	14
7	粘酸	M ₂	R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₅ =H, R ₆ =OH	14
8	粘酸-1-甲酯-6-乙酯	M ₂	R ₁ =CH ₃ , R ₂ =H, R ₃ =H, R ₅ =H, R ₆ =C ₂ H ₅	15
9	2-O-没食子酰基黏酸二甲酯	M ₂	R ₁ =CH ₃ , R ₂ =G, R ₃ =H, R ₅ =H, R ₆ =CH ₃	15
10	粘酸-1,4-内酯-3-O-没食子酸酯	M ₃	R ₁ =H, R ₂ =G, R ₃ =H	13
11	粘酸-1,4-内酯-5-O-没食子酸酯	M ₃	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =G	13
12	粘酸-1,4-内酯-2-O-没食子酸酯	M ₃	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H	14
13	粘酸-1,4-内酯-2,5-二-O-没食子酸酯	M ₃	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =G	14
14	3-乙基没食子酸			16

1.1.2 鞣质类化合物 鞣质又称单宁或丹宁，分水解释鞣质和缩合鞣质 2 种，是植物体内种结构复杂的多元酚类、防卫用化学成分，具有抗病毒、抗肿瘤、抗脂质过氧化和清除自由基等活性。余甘子中含有丰

富的鞣质，成熟果实中的质量分数可达 4.5%，见图 2 和表 2。

1.1.3 其他酚类及其衍生化合物 余甘子中其他酚类及其衍生化合物见图 3 和表 3。

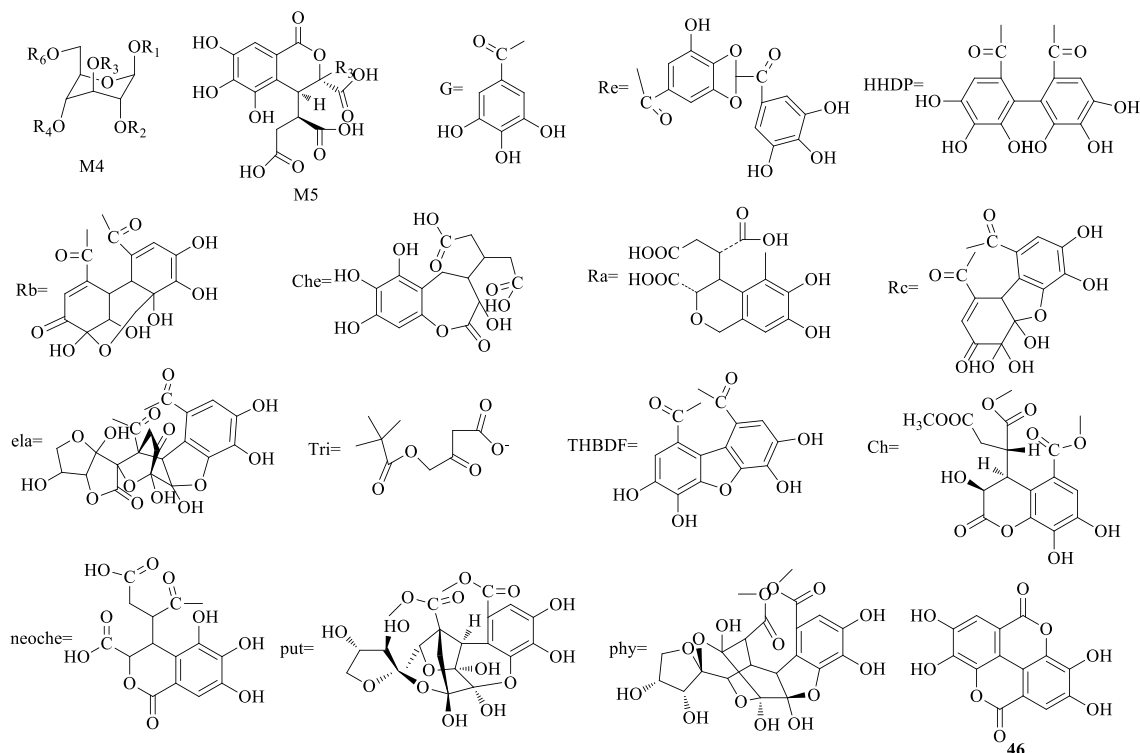


图 2 余甘子中的鞣质类化合物的母核、取代基及化合物 46 的化学结构

Fig. 2 Parent nucleus and substituent groups of tannins and chemical structure of compound 46 in *P. emblica*

表 2 余甘子中的鞣质类化合物

Table 2 Tannin compounds in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
15	1(β),4-二-O-没食子酰基葡萄糖苷	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =G, R ₆ =H	17
16	1(β)2,3,6-四-O-没食子葡萄糖	M4	R ₁ =G, R ₂ =G, R ₃ =G, R ₄ =H, R ₆ =G	17
17	1,2,4,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖	M4	R ₁ =G, R ₂ =G, R ₃ =H, R ₄ =G, R ₆ =G	17
18	1-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₆ =H	16
19	1-O-二没食子酰-β-D-葡萄糖	M4	R ₁ =Re, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₆ =H	16,18
20	1,6-二-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₆ =G	16
21	3,6-二-O-没食子酰基-D-葡萄糖	M4	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =G, R ₄ =H, R ₆ =G	16
22	(1,2,3,4,6-penta-O-galloylglucose)-isostriictiniin	M4	R ₁ =G, R ₂ =G, R ₃ =G, R ₄ =G, R ₆ =G	19
23	诃子酸	M4	R ₁ =G, R ₂ =Che, R ₃ =G, R ₄ =Che, R ₆ =G	16,18
24	诃黎勒酸	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =H, R ₆ =HHDP	16,18
25	原诃子酸	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =G, R ₆ =HHDP	20
26	诃子宁	M4	R ₁ =G, R ₂ =Che, R ₃ =H, R ₄ =Che, R ₆ =H	14
27	甲基诃黎勒酸	M4	R ₁ =G, R ₂ =Ch, R ₃ =HHDP, R ₄ =Ch, R ₆ =HHDP	21
28	二甲基新诃黎勒酸	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =Ra, R ₆ =HHDP	21
29	tercain	M4	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =G, R ₆ =HHDP	21

续表 2

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
30	新诃黎勒酸	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =Ra, R ₆ =HHDP	16,18
31	鞣云实精	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =H, R ₆ =HHDP	14
32	isocorilagin	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =HHDP, R ₄ =H, R ₆ =CH ₂ -HHDP	22
33	杜英素	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =ela, R ₃ =HHDP, R ₄ =ela, R ₆ =HHDP	18
34	老鹳草素	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =Rb, R ₃ =HHDP, R ₄ =Rb, R ₆ =HHDP	22
35	夫罗星	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =Rc, R ₃ =H, R ₄ =Rc, R ₆ =H	23
36	phyllaemblicin A	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =THBDF, R ₃ =H, R ₄ =THBDF, R ₆ =H	24
37	phyllaemblicin B	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =HHDP, R ₃ =H, R ₄ =HHDP, R ₆ =H	24
38	phyllaemblicin C	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =Che, R ₃ =HHDP, R ₄ =Che, R ₆ =HHDP	24
39	phyllaemblicin D	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =neoche, R ₄ =H, R ₆ =H	24
40	phyllaemblicin E	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =neoche, R ₆ =H	24
41	phyllaemblicin F	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₆ =neoche	24
42	phyllanthunin	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =phy, R ₃ =H, R ₄ =phy, R ₆ =H	25
43	putranjivain A	M ₄	R ₁ =G, R ₂ =put, R ₃ =HHDP, R ₄ =put, R ₆ =HHDP	26
44	诃子裂酸	M ₅	R ₃ =H	18
45	三甲基酯诃子裂酸	M ₅	R ₃ =Tri	21
46	鞣花酸			16

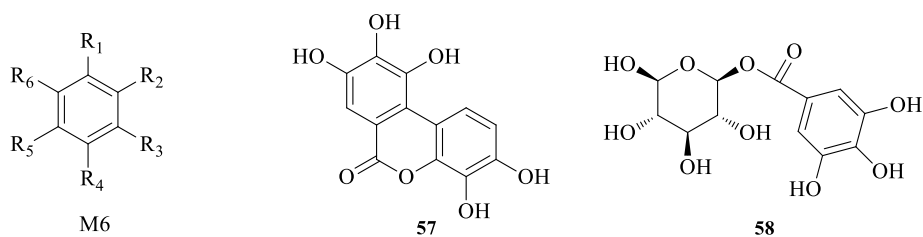


图 3 余甘子中的其他酚类及其衍生物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of other phenols and their derivatives in *P. emblica*

表 3 余甘子中的其他酚类及其衍生化合物

Table 3 Other phenols and their derivatives in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
47	反式肉桂酸	M ₆	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =CHCHCOOH	11
48	对羟基苯甲醛	M ₆	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =CHO, R ₆ =H	11-12
49	松柏醛	M ₆	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =CHCHCHO, R ₄ =H, R ₅ =OCH ₃ , R ₆ =OH	11-12
50	原儿茶酸	M ₆	R ₁ =OH, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =COOH, R ₆ =H	11-12
51	异香草酸	M ₆	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =OCH ₃ , R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =COOH	11-12
52	香草酸	M ₆	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =H, R ₃ =COOH, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =OH	27
53	香兰素	M ₆	R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₃ =OCH ₃ , R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =H	27
54	丁香醛	M ₆	R ₁ =CHO, R ₂ =H, R ₃ =OCH ₃ , R ₄ =OH, R ₅ =OCH ₃ , R ₆ =H	27
55	咖啡酸甲酯	M ₆	R ₁ =OH, R ₂ =H, R ₃ =C ₂ H ₄ COOCH ₃ , R ₄ =H, R ₅ =OH, R ₆ =OH	27
56	邻苯三酚	M ₆	R ₁ =OH, R ₂ =OH, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =OH	17
57	没食子苷			15
58	油柑酚			28
59	isostrictiniin			13

1.2 黄酮及木脂素类

1.2.1 黄酮类化合物 该类化合物几乎存在于所有的绿色植物中,对植物的生长、生育、开花和结果以及抵御异物的侵袭起重要作用。黄酮类化合物的药理活性广泛,因此,对此类化合物的研究也较多,是天然产物中一类重要的化合物。余甘子中的黄酮类化合物含量丰富,普遍存在余甘子各器官中,并以叶子和果实中居多,其次为根、枝。不同品种之间黄酮含量也有所不同,见图 4 和表 4。

1.2.2 黄烷醇及其衍生物化合物 从余甘子中共

得到 9 个黄烷醇类化合物,包括(-)-表没食子儿茶素-3-O-没食子酸酯、(-)-表儿茶素-3-O-没食子酸酯、表阿夫儿茶精(表阿福豆素)、(-)-表没食子酰儿茶素、(+)-儿茶素等,其单体并不属于鞣质,但通过缩合可以形成鞣质,见图 5 和表 5。

1.2.3 木脂素类化合物 郭晓江^[27]从余甘子果实中发现 9 个木脂素类化合物,包括 vermixocins B、vermixocins A、vermixocins D、4-羧基松脂酚、丁香脂素、杜仲树脂酚、鹅掌楸树脂酚 A 等,见图 6 和表 6。

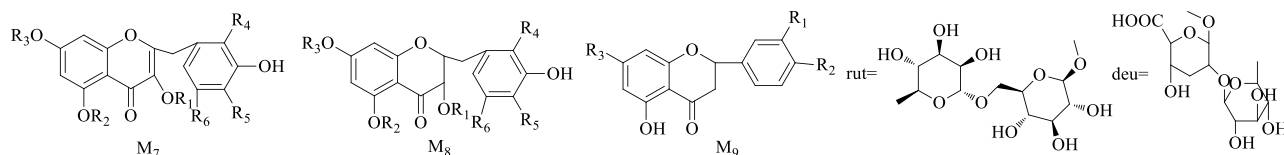


图 4 余甘子中黄酮类化合物的母核及取代基的结构

Fig. 4 Structures of parent nucleus and substituent groups of flavonoids in *P. emblica*

表 4 余甘子中的黄酮类化合物

Table 4 Flavonoids in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
60	山柰酚-3-O- α -L-鼠李糖	M ₇	R ₁ =Rha, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =H	11
61	山柰酚-3-O-L-(6"-甲基)-鼠李糖苷	M ₇	R ₁ =Rha, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =CH ₃	28
62	山柰酚-3-O-L-(6"-乙基)-鼠李糖苷	M ₇	R ₁ =Rha, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =C ₂ H ₅	28
63	山柰酚-3-O-葡萄糖苷	M ₇	R ₁ =Glc, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =H	26
64	槲皮素	M ₇	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =H	11
65	槲皮素-3- β -D-葡萄糖	M ₇	R ₁ =Glc, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =H	22
66	槲皮素-3-O-葡萄糖苷	M ₇	R ₁ =Glc, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =H	26
67	杨梅素	M ₇	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =OH, R ₆ =H	11-12
68	芦丁	M ₇	R ₁ =rut, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =OH, R ₅ =H, R ₆ =H	29
69	柚皮素	M ₈	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =H, R ₄ =H, R ₅ =H, R ₆ =H	11
70	芹菜素-7-O-(6"-丁酰基- β -吡喃葡萄糖苷)	M ₉	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =Glc	19
71	5,7,4'-三羟基-黄酮醇	M ₉	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =OH	20
72	luteolin-4'-O-neohesperidoside	M ₉	R ₁ =OH, R ₂ =deu, R ₃ =OH	19

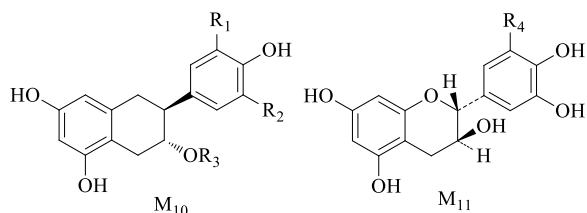


图 5 余甘子中黄烷醇及其衍生物的母核结构

Fig. 5 Core structures of flavanols and their derivatives in *P. emblica*

1.3 萜类及甾醇类

1.3.1 甾醇类化合物 从余甘子中分离鉴定了 13 个甾醇类化合物,其中 Yang 等^[23]从余甘子果实乙醇提取物中分离提取得到 β -谷甾醇,见表 7。

1.3.2 萜类化合物 余甘子中含有多种萜类结构,包括倍半萜、五环三萜等化合物,其中五环三萜包括齐墩果酸、 β -香树脂酮、 β -香树脂醇,见表 8。

1.4 脂肪酸类

余甘子中脂肪酸类化合物包括月桂酸^[23]、软脂

表 5 余甘子中的黄烷醇及其衍生物

Table 5 Flavanols and their derivative compounds in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基名称	文献
73	(-)-表没食子儿茶素-3- <i>O</i> -没食子酸酯	M ₁₀	R ₁ =OH, R ₂ =OH, R ₃ =G	24
74	(-)-表儿茶素-3- <i>O</i> -没食子酸酯	M ₁₀	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =G	24
75	表阿夫儿茶精 (表阿福豆素)	M ₁₀	R ₁ =H, R ₂ =H, R ₃ =H	24
76	(-)-表没食子酰儿茶素	M ₁₀	R ₁ =OH, R ₂ =OH, R ₃ =H	24
77	(-)-儿茶精	M ₁₀	R ₁ =H, R ₂ =OH, R ₃ =H	24
78	(+)-没食子酰儿茶素	M ₁₁	R ₄ =OH	24
79	(+)-儿茶素	M ₁₁	R ₄ =H	24
80	没食子儿茶酸 (没食子儿茶精)	M ₁₁	R ₁ =OH, R ₂ =OH, R ₃ =H	24
81	(-)-表没食子儿茶素	M ₁₁	R ₄ =OH	24

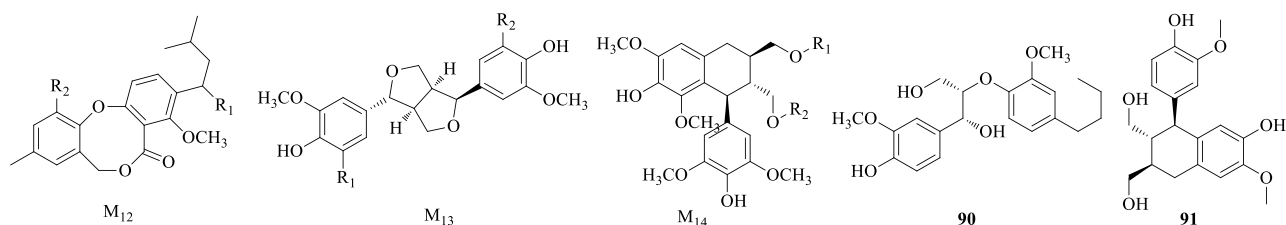


图 6 余甘子中的木脂素类化合物的母核及化合物 90、91 的化学结构

Fig. 6 Core structures of lignans and chemical structures of compounds 90 and 91 in *P. emblica*

表 6 余甘子中的木脂素类化合物

Table 6 Lignans in *P. emblica*

编号	化合物名称	母核	取代基	文献
82	vermixocins B	M ₁₂	R ₁ =H, R ₂ =OCOCH ₃	27
83	vermixocins A	M ₁₂	R ₁ =OH, R ₂ =OH	27
84	vermixocins D	M ₁₂	R ₁ =H, R ₂ =OH	27
85	4-羧基松脂酚	M ₁₃	R ₁ =OH, R ₂ =H	27
86	丁香脂素	M ₁₃	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =OCH ₃	27
87	杜仲树脂酚	M ₁₃	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =H	27
88	鹅掌楸树脂酚 A	M ₁₃	R ₁ =OCH ₃ , R ₂ =OCH ₃	27
89	芳基四氢萘型木质素	M ₁₄	R ₁ =G, R ₂ =G	21
90	7 <i>R</i> ,8 <i>S</i> -4,9,9'-trihydroxy-3,4'-dimethoxy-8- <i>O</i> -3'-neolignan			25
91	异落叶松树脂酚			25

表 7 余甘子中的甾醇类化合物

Table 7 Sterols in *P. emblica*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
92	16-脱氢孕烯醇酮	30	99	β-谷甾醇	25
93	杠柳苷元	30	100	豆甾-4-烯-3-酮	31
94	5α,6β-二羟基谷甾醇	31	101	豆甾-4-烯-3,6-二酮	31
95	5α,6β,7α-三羟基谷甾醇	31	102	豆甾-4-烯 6β 醇-3-酮	31
96	7α-乙酰氧基谷甾醇	31	103	豆甾-4-烯 3α,6β 二醇	31
97	7β-乙氧基甾醇	31	104	6'-(豆甾-5-烯-7-酮-3- <i>O</i> - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷)十六烷酸酯	31
98	7-酮固醇	31	105	6'-(豆甾-5-烯-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷)十六烷酸酯	31

表 8 余甘子中的萜类化合物
Table 8 Terpenoids in *P. emblica*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
106	phyllaemblic acid D	32	115	乌苏酸	29
107	phyllaemblic acid B	33	116	齐墩果酸	29
108	phyllaemblic acid C	33	117	桦木素	30
109	phyllaemblic acid	34	118	叶绿素	30
110	β -香树脂酮	15,29	119	4-羟基叶酸甲酯	27
111	β -香树脂醇	15	120	4-余甘子素 B	24
112	白桦脂酮酸	29	123	3-O- α -L-阿拉伯吡喃甲酸	30
113	β -香树脂醇-3-棕榈酸酯	29	124	羽扇豆醇乙酸酯	29
114	白桦脂酸	29			

酸、花生油酸、二十六烷酸^[17]、棕榈酸、棕榈油酸、珠光脂酸、油酸、硬脂酸、亚油酸、亚麻酸、肉豆蔻酸、花生酸、花生四烯酸、山嵛酸、木蜡酸、十九烷酸、二十五烷酸^[35]、山酸^[36]、三十烷酸^[29]。

1.5 氨基酸

余甘子果实中含有 17 种氨基酸,包括了人体中必需的 8 种氨基酸,其氨基酸含量为 1.851 mg/g,如天门冬氨酸、组氨酸、亮氨酸、谷氨酸、缬氨酸、精氨酸、甘氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、蛋氨酸等多种氨基酸类化合物^[37]。

1.6 维生素类

余甘子果实中含有维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 C 和胡萝卜素等多种维生素,其中维生素 C 含量最高,平均含量是柑橘的 100 倍,苹果的 160 倍,猕猴桃的 5 倍,仅次于水果维生素 C 之王的刺梨^[37-38]。

1.7 微量元素类

余甘子果实中含有多种微量元素包括锌、锗、硒、铬、铁、铜、锰和常量元素钾、钠、钙、磷等;硼、硫、镁、硒、硅、氯化物^[20]。

1.8 多糖类

研究表明,余甘子各器官皆含有多糖类化合物,其大小顺序为果实(32.7%)>枝(3.67%)>芽(3.15%)>根(2.05%)>叶片(1.18%)>种子(0.88%)^[14]。余甘子多糖主要由葡萄糖、半乳糖、甘露糖、阿拉伯糖、木糖等组成。

1.9 其他类

余甘子中的其他化合物有 2,5-二羧基吡咯以及芳香酯类化合物,如邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸-双(2'-二乙基庚基)酯、2-羟基-3-苯基丙酸甲酯、1-(4'-甲氧基-4'-氧代丁基)-1*H*-吡咯-2,5-二羧酸、邻

苯二甲酸(2-乙基己)酯、2-羟基-3-苯基丙酸甲酯^[12]。

2 药理作用

2.1 基于传统功效的药理作用

余甘子味甘、酸、涩,性凉,归肺、胃经。其传统功能可归为 3 个方面,一是清热凉血,二是消食健胃,三是生津止咳,常用于治疗多种临床疾病,如血热血瘀、消化不良、腹胀、咳嗽、喉痛、口干等^[4]。同时壮医用于贫痧(感冒)、风火牙痛、兵霜火豪(白喉)、心头痛(胃痛)、能蚌(黄宜)、火眼等病症。

2.1.1 清热凉血——保护血管和抗动脉粥样硬化作用

余甘子有保护血管和抗动脉粥样硬化作用,在《南宁市药物志》中记载余甘子清凉解毒,可用于感冒发热、血热血瘀等病症;现代多名学者也针对这方面开展研究。吕爱秀等^[39]发现可溶性鞣质成分 phy-13[β -1-*O*-没食子酰基-3,6-(*R*)-六羟基二苯甲酰-*D*-葡萄糖]和 phy-16[1,6-二-*O*-没食子酰- β -*D*-葡萄糖]具有抗动脉粥样硬化作用,其作用机制可能为减少内皮细胞丙二醛(malondialdehyde, MDA)的生成;减少氧化型低密度脂蛋白诱发的单核细胞和内皮细胞黏附;可以对抗氧化型低密度脂蛋白诱导动脉血管平滑肌细胞增殖。周俊旋^[40]采用注射链脲佐菌的方法建立高糖血症模型,发现余甘子汁液可显著升高血清中一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量,改善主动环内皮依赖性血管舒张以及抑制动脉组织磷酸化蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)的表达,其机制可能与 Akt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路有关。章江生等^[41]采用动脉线栓法制备大鼠脑缺血再灌注模型,发现余甘子提取物可以减少脑梗死面积,提高脑组织超氧化物歧化酶活性,降低

MDA、NO、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的水平, 对大鼠脑缺血再灌注损伤具有明显的保护作用。《本草纲目》记载“余甘子可解金石毒, 解硫磺毒”, 动物实验表明, 小鼠 ip 硝酸铅或硫酸铝后, 连续 7 d 余甘子果提取物和等量的维生素 C, 可增加老鼠骨髓细胞的分裂次数, 减少大鼠染色体断裂、变异姐妹染色体单体互换的次数, 缓解铅和铝对动物肝和肾组织的毒害^[42-44]。

2.1.2 消食健胃——消食、止泻、健胃作用 余甘子有消食、止泻、健胃的作用。《本草纲目》中记载余甘子“久服轻身, 延年生长”, “轻身”指体内垃圾废物都能顺畅排出, 保证身体轻盈, 其主要是由于余甘子中富含纤维素和果胶, 可以促进肠胃的蠕动, 促进身体对食物的消化。研究发现余甘子果实提取物具有止泻和解痉活性, 其可能与毒蕈碱受体和钙离子通道的双重阻断介导有关^[45-46]。在胃应激期间的稳定性和热稳定性实验中, 发现余甘子果实提取物有显著的胃酸耐受性, 且对湿热具有热稳定性^[47]。余甘子果实水提液具有保护胃黏膜的作用, 可增强溃疡大鼠黏液和氨基己糖的分泌, 从而防止胃壁受到损伤^[48]。

2.1.3 生津止咳——治疗急慢性咽喉炎 具有生津液、咳嗽、治疗急慢性咽喉炎的作用。《常用中草药手册》写到余甘子可润肺化痰、生津止渴, 书中附方记载“治咳嗽, 咽喉痛, 口干烦渴等病症, 鲜余甘子果十至三十个, 水煎服即可”。民间有利用余甘果抗菌、生津止咳功效, 来治疗急慢性咽喉炎疾病, 并据此生产出“余甘子喉片”, 该制剂已收载于卫生部药品标准中药成方制剂集中。邢海晶等^[49]研究表明余甘子含片对口咽部优势甲型链球菌的生长有明显的促进作用, 能帮助恢复局部菌群平衡, 证实其对慢性咽炎有一定的防治作用。席晓蓉等^[50]通过对人唾液分泌型免疫球蛋白 A 的影响研究中, 发现复方余甘子含片刺激健康人唾液分泌型免疫球蛋白 A 的分泌, 增强人体口咽部局部黏膜免疫, 从而对健康人群预防上呼吸道感染性疾病有一定的保健作用, 也为余甘子治疗咳嗽提供了实验依据。

2.2 基于扩展功效的药理作用

2.2.1 抗氧化 余甘子在体外、体内实验中都表现出抗氧化活性。在体外研究中, 有研究证实含有没食子酸、抗坏血酸、鞣花酸、芦丁、槲皮素和儿茶

酚的余甘子馏分预处理的宫颈癌 HeLa 细胞能够减少细胞内过氧化物酶的过氧化来抵抗氧化应激^[51]。研究证实, 余甘子提取物可以保护红细胞和血浆蛋白免受活性氧诱导的氧化损伤, 其提取物主要成分是没食子酸、奎宁酸、槲皮素^[52]。李伟等^[53]发现不同溶剂余甘子提取物能改善过氧化氢诱导的细胞损伤, 其作用机制可能与清除自由基和提高抗氧化酶活性有关。也有研究证明^[54], 用余甘子提取物处理视网膜神经节细胞 RGC-5, 可以防止视网膜变性, 该作用归因于其抗氧化特性。在体内研究中, 发现余甘子乙醇提取物对高脂饮食喂养的大鼠, 具有改善氧化应激以及心脏保护作用^[55]。研究发现余甘子治疗高脂血症大鼠, 可改善由高脂饮食引起的氧化损伤和肾毒性^[56]。也有研究发现余甘子水提取物可减轻水稻幼苗中铬的影响, 其机制与抑制铬的吸收, 减少氧化应激和调节抗氧化酶的活性有关^[57]。

2.2.2 抗菌及抗病毒 研究发现, 由余甘子果实提取物制备的纳米颗粒对肺炎克雷伯菌和金黄色葡萄球菌的生长具有抑制作用^[58]。罗兰等^[59]研究发现余甘子醋酸乙酯提取部位对消化道菌群生长有较强抑制作用, 且对厌氧菌的抑菌效果比需氧菌好。研究发现余甘子种子的水醇提取物对紫罗兰假单胞菌、黏质沙雷菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌具有体外群体调节作用以及可抑制溶血活性和生物膜形成^[60]。隗洋洋^[61]发现余甘子提取物中异柯里拉京可以抑制病毒 DNA 的复制以及直接灭活病毒, 阻止病毒的吸附, 是一种潜在的抗病毒药物。余甘子中的多糖具有抑菌活性及群体感应抑制活性^[62]。余甘子中总黄酮提取物具有较好的抑制抗甲型流感病毒感染小鼠肺部炎症的作用^[63]。

2.2.3 抗炎 研究发现余甘子抗炎作用可能与酚酸和黄酮类化合物有关, 特别是其含没食子酸和没食子酸甲酯高, 能显著抑制炎症因子的释放^[11]。在研究余甘子抗炎活性物质基础的实验中^[64], 从余甘子假单胞菌的乙醇提取物中分离得到非瑟素和没食子酸, 具有最佳的抗炎作用, 可抑制脂多糖刺激的巨噬细胞中的 NO 和促炎细胞因子水平。研究发现余甘子总黄酮治疗类风湿关节炎大鼠的机制可能是由免疫耐受的主动抑制机制降低大鼠抗原产生的特异性免疫反应, 并通过细胞因子调控网路降低肿瘤坏死因子- α 、IL-6 水平以及前列腺素 E₂ 水平, 从而抑制细胞因子的炎症效应加剧^[65-66]。

2.2.4 抗肿瘤 在体外和体内实验中, 余甘子提取

物已被证明对多种癌症类型具有较强的抑制特性。在体外研究中,马美等^[67]发现余甘子可抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞体外增殖,从而促进 MDA-MB-231 细胞的凋亡,其机制可能与上调细胞周期蛋白和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子水平有关。也有研究发现余甘子总黄酮、叶绿素对乳腺癌细胞具有良好的抗癌活性^[68-69]。余甘子多酚提取物通过诱导细胞周期停滞在 G₂/M 期和诱导细胞凋亡来有效抑制 HeLa 细胞增殖^[70]。余甘子醇提物对人胃癌细胞 AGS 具有良好的抑制生长和诱导凋亡的作用,主要是通过促进肿瘤细胞的凋亡^[71]。在体内研究中,余甘子鞣质部位对荷瘤小鼠的肿瘤生长均有明显的抑制作用,且呈一定剂量相关性,但对荷瘤小鼠免疫器官未见明显影响^[72]。陈静等^[19]发现余甘子鞣质部位具有体外抗肿瘤作用,可通过诱导肿瘤细胞凋亡和对细胞周期阻滞而发挥其作用。

2.2.5 保肝 胡亦懿等^[73]发现余甘子提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠具有改善肝组织病理学损伤作用。采用非酒精性脂肪性肝病大鼠模型研究发现余甘子果实水提取物有保肝作用^[74]。研究表明,余甘子提取物可抑制小鼠肝损伤,其可有效地消除体内的氧自由基和过氧化脂质,减轻乙酰氨基酚引起的急性肝损伤^[75-76]。

2.2.6 降糖 研究发现,余甘子多糖对 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶具有剂量相关性抑制活性,以及其最大抑制率均高于阿卡波糖,有一定的降血糖作用^[67,77]。另外,余甘子多酚提取物对 α -葡萄糖苷酶的抑制及抗氧化作用呈剂量相关性^[78]。李明玺等^[79]发现余甘子具有降血糖作用,其可能与升高人正常肝细胞 L02 葡萄糖转运蛋白 2 和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的表达和抑制相关炎症通路有关,主要的活性成分可能为没食子酸。余甘子及其有效成分鞣花酸可刺激糖尿病大鼠离体胰岛的葡萄糖,从而刺激胰岛素分泌,并降低葡萄糖耐受不良^[80]。也有研究发现余甘子果实的乙醇提取物具有降血糖作用并以剂量相关性方式显著抗糖尿病,这提示可能治疗糖尿病有效^[81]。

2.2.7 其他 研究证明,余甘子果实提取物通过引发脂肪细胞凋亡来负调控脂肪形成。黄清松等^[82]通过 ig 余甘子果汁以及建立大鼠衰老模型研究发现其具有良好的抗疲劳和抗衰老功效^[83]。

3 余甘子 Q-Marker 的预测分析

中药 Q-Marker 理论由刘昌孝院士^[84-87]首次提

出,其核心内容是从与中药安全性和有效性相关的标志性物质进行质量控制。因此,对余甘子质量进行客观科学评价,对余甘子 Q-Marker 进行预测分析,有利于建立科学的质量控制方法。

3.1 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

余甘子味甘、酸、涩,性凉,归肺、胃经。在中药药性理论中,“甘”具有补益、和中、调和药性和缓急止痛的作用。“酸”具有收敛、固涩的作用。根据中医药基础理论,“甘味”“酸味”中药的物质基础应兼具“甘味”“酸味”的味觉特征和功能属性,余甘子具有健胃消食、生津止咳的作用与“甘味”“酸味”能补、能和、能收、能涩作用相符,现代化学研究表明,糖类、皂苷、脂肪、维生素、蛋白质、甾醇及氨基酸等^[88-89]是中药甘味的主要来源。吴建新等^[90]发现酸味药物的化学成分主要为有机酸,其次为鞣质、生物碱、黄酮苷和皂苷。涩味源于复合的多酚类物质,称为鞣质^[91]。根据以上分析,余甘子中糖类、皂苷、脂肪、维生素、蛋白质、甾醇及氨基酸、有机酸、多酚类成分应是其“甘、酸、涩”的主要物质基础,可为余甘子 Q-Marker 选择提供参考。

3.2 基于传统功效的 Q-Marker 预测分析

传统功效是对中药有效性的概况,也是临床用药的依据。根据药性理论,余甘子具有热性、寒性双重效能,具有清热凉血、健胃消食、生津止咳等传统功效。现代研究表明,余甘子在抗氧化、抗菌、抗病毒、抗炎镇痛、降血糖、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、保肝等多方面有一定的活性,其中抗菌、抗病毒、抗炎、抗动脉粥样硬化与传统功效“清热凉血”相关。总黄酮类具有抗菌、抗病毒、抗炎作用,异柯里拉京具有抗病毒作用,多糖具有抗菌作用,酚类成分没食子酸、没食子酸甲酯、非瑟汀具有抗炎作用,与“清热凉血”功效相对应。纤维素和果胶可以促进肠胃的蠕动,促进身体对于食物的消化与余甘子的传统功效“消食健胃”相对应;以上几类成分可作为余甘子 Q-Marker 筛选与药效物质基础的理论依据。

3.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

《中国药典》2020 年版中以没食子酸作为其主要的含量测定成分。郑玉忠等^[92]采用高效液相色谱(HPLC)指纹图谱对余甘子没食子酸和鞣花酸含量进行分析,发现不同产地余甘子药材中没食子酸和鞣花酸的含量有明显差异。王飞等^[93]采用 HPLC 指

纹图谱分析不同产地余甘子中的酚酸类成分,发现各产地酚酸类成分相似度均在 0.90 以上,差异不大。王飞等^[94]采用 HPLC 指纹图谱分析不同产地余甘子中的黄酮类成分,发现除广西、广东产的余甘子外,其他产地 18 个黄酮类成分指纹图谱相似度均在 0.90 以上,差异不大。李琦等^[95]采用 HPLC 法同时测定余甘子中没食子酸、没食子儿茶素、柯里拉京、诃子联苯酸、鞣花酸的含量,并通过主成分分析和聚类分析,发现广西不同产地余甘子质量有差异。毛胜楠等^[96]采用高效液相色谱-紫外法(HPLC-UV)傅里叶变换近红外光谱对 7 个不同贮藏年限的余甘子进行测定,发现没食子酸含量最高,其次是鞣花酸与诃黎勒酸,柯里拉京与槲皮素的含量较少;各成分在不同贮藏年限样品中具有显著性差异。张文莉等^[97]采用 HPLC 测定余甘子提取物中没食子酸与鞣花酸含量,发现没食子酸与鞣花酸含量差异较大。罗兰等^[98]通过超高压液相色谱(UPLC)法对不同产地、不同采收时间及不同炮制方法测定余甘子中没食子酸和鞣花酸的含量,发现不同产地、不同采摘时间余甘子中没食子酸和鞣花酸含量存在较大差异。根据以上分析,没食子酸与鞣花酸、槲皮素可作为余甘子 Q-Marker 的重要选择,其主要可采用 HPLC-UV 和 FT-NIR 进行测定。

4 基于网络药理学的余甘子 Q-Marker 进一步预测分析

4.1 余甘子潜在 Q-Marker 的来源定位

余甘子的主要活性物质为鞣质类成分、酚酸类成分、黄酮类成分,是其主要的化学标志物。相关药理研究表明余甘子鞣质类成分具有抗氧化、抗菌、

抗病毒、降糖、抗肿瘤等作用;余甘子酚酸类成分具有抗氧化、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗菌、保肝、降糖等多方面的作用;余甘子黄酮类成分具有抗氧化、抗病毒、抗炎、抗肿瘤、调节免疫等作用。研究表明余甘子不同产地、不同贮藏年限、不同采摘时间、不同炮制方法间化学标志物均与鞣质、酚酸及黄酮类成分密切相关,故将鞣质、酚酸及黄酮等类化学成分作为余甘子潜在 Q-Marker 的来源定位。

4.2 基于网络药理学余甘子 Q-Marker 预测

4.2.1 余甘子酚酸类及黄酮类活性成分筛选

运用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)查找余甘子的化合物。以口服利用度(oral bioavailability, OB)≥30%、类药性(drug likeness, DL)≥0.18 为条件进行化合物筛选,得到 6 个黄酮类成分、3 个酚酸类成分及 4 个鞣质类成分,共计 13 个活性成分(表 9)。

4.2.2 靶点预测及蛋白质-蛋白质相互作用

(protein-protein interaction, PPI)网络构建 运用 TCMSP 查找所得化合物对应的靶点信息,将结果输入 Uniprot (<http://www.uniprot.org/>),获取靶点对应的基因 Symbol,最终得到与 13 个化合物相关的 393 个靶点蛋白。将获得的 393 个靶点蛋白导入在线 STRING 11.0 软件(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),物种选择为人“homo sapiens”,选取最高置信蛋白交互参数评分值为 0.9 的蛋白互作数据,其他参数设置不变,去掉网络中的单一节点,获得 PPI 网络图,见图 7。运用 R×644.0.8 软件,计数 PPI 中靶基因连接的靶点数目,取前 31 位作为核心靶点,制作连接靶点数目柱状图,见图 8。可以看出 PPI 网

表 9 余甘子中酚酸类及黄酮类有效成分

Table 9 Phenolic acids and flavonoids active ingredients in *P. emblica*

MOL ID	化学成分	OB/%	DL
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
MOL000492	(+)-儿茶素	54.83	0.24
MOL005983	leucodelphinidin	43.45	0.31
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25
MOL006821	(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯	55.09	0.77
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL006793	粘酸-1,4-内酯-2-O-没食子酸酯	49.56	0.31
MOL006796	粘酸-1,4-内酯-5-O-没食子酸酯	52.26	0.27
MOL000569	没食子酸酯	61.85	0.26
MOL006802	phyllaemblicin A	45.63	0.77
MOL006806	phyllanemblicin A	72.44	0.33
MOL006826	诃子裂酸	72.00	0.32
MOL001002	鞣花酸	43.06	0.43

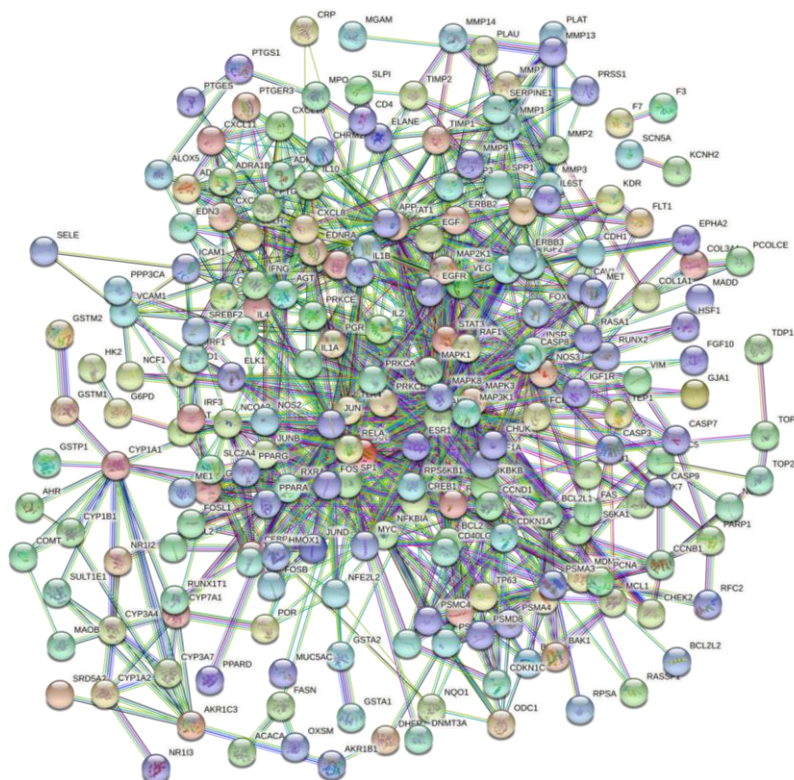


图 7 PPI 网络

Fig. 7 PPI network

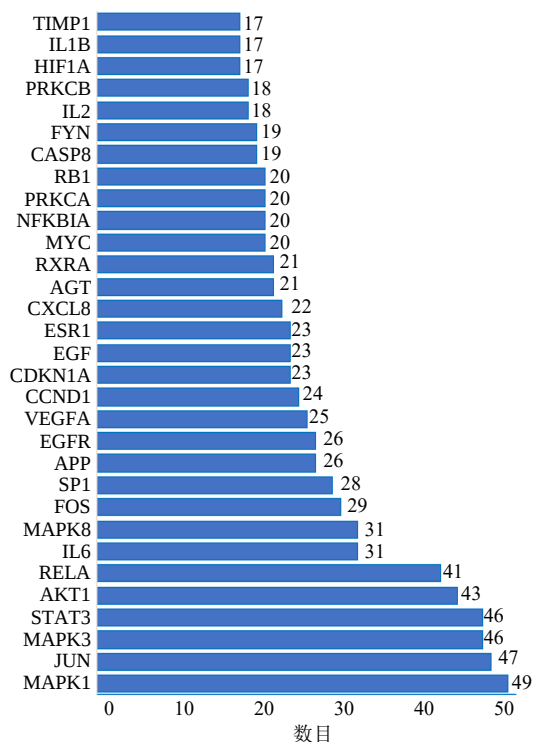


图 8 余甘子核心靶点连接数目

Fig. 8 Number of connections to core targets of *P. emblica*

络的核心靶点为丝裂原活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)、转录因子 AP-

1 (transcription factor AP-1, JUN)、MAPK3、信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、v-akt 鼠科胸腺瘤病毒癌基因同源物 1 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1, Akt1)、核转录因子 (nuclear transcription factor, RELA)、IL-6、MAPK8、c-fos 转录产生的核磷蛋白 (nuclear phosphoprotein produced by c-fos transcription, FOS)、转录因子 (transcription factors, SP1) 等靶点基因。这 31 个靶点与木犀草素、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、槲皮素、山柰酚、鞣花酸 5 个成分有关。

4.3 通路注释和功能分析

4.3.1 基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析 采用 Metascape 数据库 (<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>) 对 31 个核心靶点在基因功能中的作用进行 GO 富集分析。研究选择 GO 中生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC) 3 个模块对基因进行功能注释 ($P < 0.01$, 最小计数为 6, 富集因子 > 1.5), 确定了 289 个 GO 条目 (表 10, 根据基因数目列出前 20 个), 其中 BP 相关的条目最多, 共计 265 条, 主要涉及 DNA 结合转录

表 10 基因生物学过程 (GO 富集分析)
Table 10 Gene biological process (GO enrichment analysis)

类别	条目	数目	lgP	lgQ
BP	regulation of DNA-binding transcription factor activity	17	-22.43	-18.08
BP	positive regulation of cell migration	15	-17.30	-13.38
BP	response to growth factor	16	-17.07	-13.38
BP	response to lipopolysaccharide	13	-17.04	-13.38
BP	epithelial cell proliferation	13	-15.36	-12.16
MF	transcription factor binding	14	-14.95	-11.83
BP	positive regulation of defense response	13	-14.27	-11.17
BP	apoptotic signaling pathway	13	-13.76	-10.81
BP	response to light stimulus	11	-13.62	-10.69
BP	peptidyl-serine phosphorylation	10	-12.08	-9.40
BP	response to toxic substance	11	-11.46	-8.82
BP	peptidyl-tyrosine phosphorylation	10	-11.26	-8.68
BP	female pregnancy	8	-10.84	-8.31
BP	peptidyl-threonine phosphorylation	7	-10.34	-7.87
BP	cellular response to abiotic stimulus	9	-10.19	-7.75
BP	cellular response to hormone stimulus	11	-10.18	-7.75
BP	immune response-regulating signaling pathway	11	-9.96	-7.56
BP	regulation of binding	9	-9.86	-7.48
BP	response to peptide	10	-9.83	-7.45
MF	growth factor receptor binding	7	-9.79	-7.42

因子活性的调节、积极调控细胞迁移、响应生长因子、对脂多糖的反应等过程；MF 相关 17 条，主要涉及转录因子结合、生长因子受体结合、RNA 聚合酶 II 转录因子结合、DNA 结合转录激活剂活性等过程；CC 相关 7 条，主要富集在 RNA 聚合酶 II 转录因子复合物、核转录因子复合体、转录因子复合体、膜筏、膜微区等。

4.3.2 京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析 将 31 个核心靶点利用 R×644.0.8 软件载入 org.Hs.eg.db3.8, 将余甘子靶点基因进行匹配并获取 entrez IDs, 再利用 R×644.0.8 软件及 Bioconductor-clusterProfiler 4.1 工具进行 KEGG 富集分析, 限定检索类型为人类基因, 且 $P < 0.01$ 、 $Q < 0.05$, 最小计数为 8, 筛选出 79 条 (图 9, 根据 P 值列出前 20 个), 包括人类巨细胞病毒感染 (Human cytomegalovirus infection)、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、乙型肝炎 (hepatitis B)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、HIF-1 信号通路

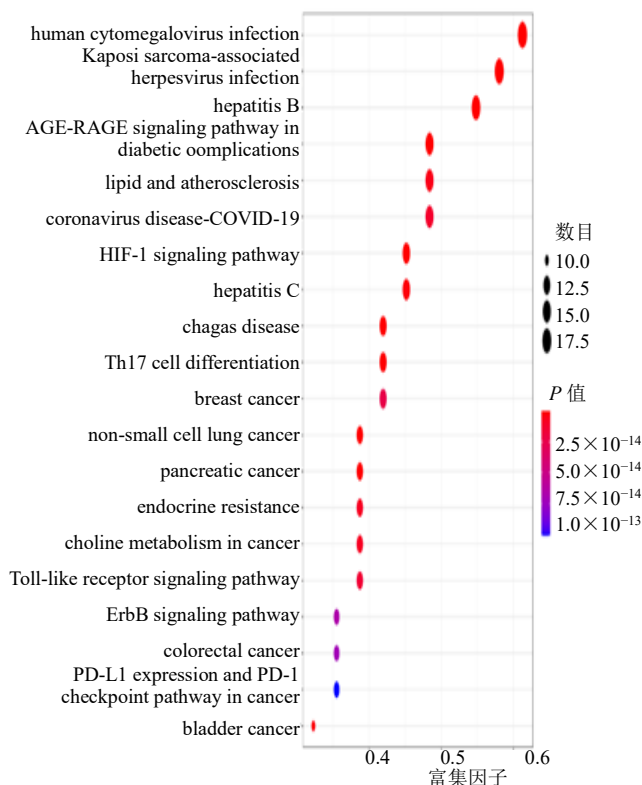


图 9 KEGG 富集分析

Fig. 9 KEGG enrichment analysis

(HIF-1 signaling pathway)、胰腺癌 (Pancreatic cancer)、Th17 细胞分化 (Th17 cell differentiation) 等, 表明 31 个靶点可能主要通过调控这些通路达到干预疾病的目的, 其中主要为信号通路及癌症疾病通路。

4.4 “成分-靶点-通路”网络构建

根据筛选得到的 5 个成分、31 个靶点和 79 条通路,运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“成分-靶点-通路”网络图,见图 10。根据 Cytoscape 3.7.2 软件对网络图进行分析,以化合物、靶点蛋白、信号通路的连接度为参考。发现(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯化合物连接度最高,鞣花酸连接度最低,提示木犀草素、槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-

没食子酸酯化合物可能是余甘子发挥药效的主要活性物质。根据图中靶点连接度越高,其形状及颜色越深;发现 MAPK1、MAPK3、Akt1、RELA、MAPK8、JUN、B 细胞 κ 轻链基因增强子核因子抑制因子 (α nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, NFKBIA)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、FOS、周期蛋白 D1 (cyclin D1, CCND1)、细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子 1A (cyclindependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A)、IL-6 等靶点连接度是比较高的。提示这些可能是余甘子中酚酸类及黄酮类化合物作用于细菌及病毒感染、癌症、炎症、代谢等通路潜在的关键作用靶点。

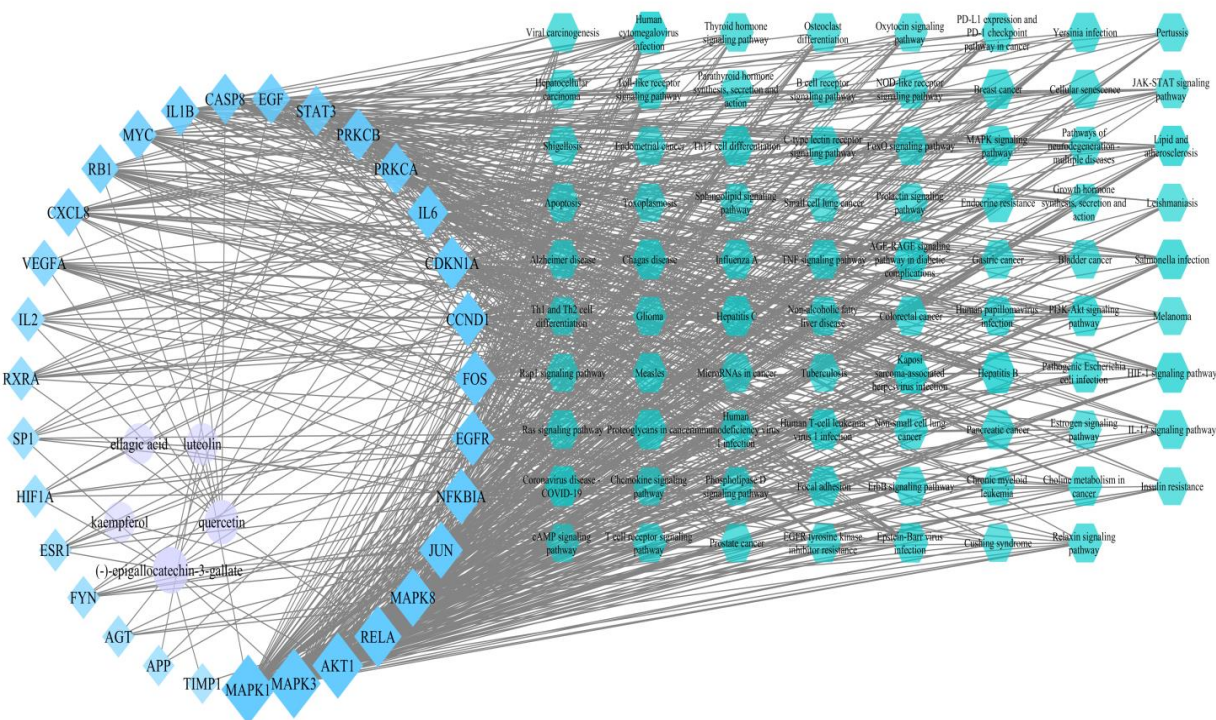


图 10 “成分-靶点-通路”网络

Fig. 10 “Component-target-pathway” network

5 结语

余甘子临床用药历史悠久，疗效显著，并且其具有广泛的生理活性，在多方面的药用价值具有广阔的开发利用前景。兰杨等^[99]在 2020 年分别对余甘子的化学成分、药理活性及质量控制进行综述，首先对化学成分进行大致的归纳以及对药理活性进行分类总结，之后指出余甘子质量控制的现状以及展望。但该论文未对余甘子化学成分进行分类归纳和给出化学成分的化学结构。在对质量控制现状的阐述中，主要提到没食子酸、鞣花酸等不同化学成

分的含量测定方法,但未见对控制余甘子质量的主要指标性成分进行总结分析,也没有基于余甘子传统性效和现代研究对其指标性成分与药效物质基础之间的关系进行分析。

本研究从余甘子化学成分和药理作用研究现状的总结分析入手,在此基础上,首先对余甘子化学成分与传统性效的关系进行分析,明确其清热凉血、健胃消食、生津止咳等传统功效的化学物质基础。其次,前人对余甘子的化学成分、药理作用研究总结相对比较充分,但决定余甘子质量控制主要依据

是自身具有的药效指标性成分。因此,本研究对余甘子药效指标性成分进行系统整理,以中医药理论为基础,结合 Q-Marker 进行分析,基于化学成分与余甘子传统性效和现代研究的相关性对余甘子 Q-Marker 可测性进行分析。最后,基于网络药理学进行分析,发现余甘子酚酸类及黄酮类成分中木犀草素、槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯等化合物可通过 MAPK1、MAPK3、Akt1、RELA、MAPK8、JUN、NFKBIA、EGFR、FOS、CCND1、CDKN1A、IL-6 等靶点作用于细菌及病毒感染、癌症、炎症、代谢等通路发挥药理作用。结合余甘子 Q-Marker 可测性分析结果和网络药理学分析结果,表明余甘子中酚酸类及黄酮类成分中木犀草素、槲皮素、山柰酚、(-)-表没食子儿茶素-3-没食子酸酯等化合物是发挥临床功效的活性成分,为余甘子质量控制的指标性成分选择提供了依据,为其深入的研究提供方向。

对余甘子的国内外研究进行梳理,以 Q-Marker 理论为指导,从余甘子化学成分与传统性效及现代研究的相关性等方面对余甘子 Q-Marker 进行初步预测分析,结合网络药理学对潜在 Q-Marker 进行预测,可为全面建立余甘子质量评价的方法及质量追溯和评价体系提供更为全面的科学依据,同时可为含有余甘子复方 Q-Marker 的筛选提供参考。但目前对于余甘子研究尚有不足,如部分与传统功效相关的化学物质基础不明确,还停留在粗提取物的阶段,药理作用及其机制研究不够深入,质量控制研究不够系统等,使得其开发利用受到一定的影响。因此,后续有待根据 Q-Marker 研究的整体模式,借助液质联用、代谢组学等前沿技术对余甘子进行深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖培根. 新编中药志(第二卷) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 308-312.
- [2] 杨顺楷, 杨亚力, 杨维力. 余甘子资源植物的研究与开发进展 [J]. 应用与环境生物学报, 2008, 14(6): 846-854.
- [3] 宋·苏颂. 本草图经 [M]. 尚志钧辑校. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994: 151.
- [4] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 186
- [5] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区一壮药质量标准 [M]. 兰小云, 滕明新, 韦露, 译. 南宁: 广西科学技术出版社, 2008: 257.
- [6] 杨晓琼, 袁建民, 赵琼玲, 等. 余甘子新品种“盈玉”的品种特性及其栽培技术要点 [J]. 热带农业科学, 2019, 39(8): 11-17.
- [7] 黄勇, 张铁, 沈尚东. 正交试验优化余甘子愈伤组织诱导培养基研究 [J]. 甘肃农业科技, 2018(3): 49-51.
- [8] 王建超, 陈志峰, 郭林榕. 余甘子果冻加工工艺 [J]. 东南园艺, 2018, 6(6): 35-37.
- [9] 陈静, 冯光远, 李登科, 等. 藏药余甘子鞣质部位对人肿瘤细胞凋亡与周期的影响 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 193-196.
- [10] 候海燕. 中药余甘子抗 HBV 活性成分研究 [D]. 北京: 中国军事医学科学院, 2006.
- [11] 王淑慧, 程锦堂, 郭丛, 等. 余甘子化学成分研究 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 4873-4878.
- [12] 王淑慧. 中药余甘子化学成分研究与 GbUGT717L 酶的催化能力研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [13] She G M, Cheng R Y, Sha L, et al. A novel phenolic compound from *Phyllanthus emblica* [J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(4): 461-462.
- [14] Olenikov D N, Kashchenko N I, Schwabl H, et al. New mucic acid gallates from *Phyllanthus emblica* [J]. *Chem Nat Compd*, 2015, 51(4): 666-670.
- [15] 邓才彬, 谢庆娟, 曲中堂. 余甘子化学成分研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(27): 2120-2121.
- [16] 张兰珍, 赵文华, 郭亚健, 等. 藏药余甘子化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10): 940-943.
- [17] 徐义侠. 余甘子化学成分及总酚提取工艺研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [18] Ghosal S, Tripathi V K, Chauhan S. Active constituents of *Embllica officinalis*: Part 1. The chemistry and antioxidative effects of two new hydrolyzable tannins, emblicanins A and B [J]. *Indian J Chem*, 1996, 35B(9): 941-948.
- [19] El-Desouky S K, Ryu S Y, Kim Y K. A new cytotoxic acylated apigenin glucoside from *Phyllanthus emblica* L. [J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22(1): 91-95.
- [20] 侯开卫. 余甘子的化学成分及在民族民间传统医药中的应用 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2002, 11(6): 345-348.
- [21] Yang F, Yaseen A, Chen B, et al. Chemical constituents from the fruits of *Phyllanthus emblica* L. [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2020, 92: 104122.
- [22] Liu X, Cui C, Zhao M, et al. Identification of phenolics in the fruit of *Embllica (Phyllanthus emblica* L.) and their antioxidant activities [J]. *Food Chem*, 2008, 109(4): 909-915.
- [23] Kumaran A, Karunakaran R J. Nitric oxide radical scavenging active components from *Phyllanthus emblica* L. [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2006, 61(1): 1-5.
- [24] Zhang Y J, Abe T, Tanaka T, et al. Phyllanemblinins A-F, new ellagitannins from *Phyllanthus emblica* [J]. *J Nat*

- Prod*, 2001, 64(12): 1527-1532.
- [25] Yang C B, Zhang F, Deng M C, *et al*. A new ellagitannin from the fruit of *Phyllanthus emblica* L. [J]. *J Chin Chem Soc*, 2007, 54(6): 1615-1618.
- [26] el-Mekkawy S, Meselhy M R, Kusumoto I T, *et al*. Inhibitory effects of Egyptian folk medicines on human immunodeficiency virus (HIV) reverse transcriptase [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(4): 641-648.
- [27] 郭晓江. 两种药用植物的化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.
- [28] Habib-ur-Rehman, Yasin K A, Choudhary M A, *et al*. Studies on the chemical constituents of *Phyllanthus emblica* [J]. *Nat Prod Res*, 2007, 21(9): 775-781.
- [29] 李兵, 黄贵庆, 卢汝梅, 等. 余甘子化学成分研究 [J]. *中药材*, 2015, 38(2): 290-293.
- [30] Khoa P T, Quy P B, Lien D T M, *et al*. Chemical study of the stem bark of *Phyllanthus emblica* (Phyllanthaceae) [J]. *J Chem*, 2020, 58(4): 559-564.
- [31] Qi W Y, Li Y, Hua L, *et al*. Cytotoxicity and structure activity relationships of phytosterol from *Phyllanthus emblica* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 252-256.
- [32] Liu P Z. Composition of hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits and leaves and emblic leafhopper (*Phyllanthus emblica*) fruits [D]. Turku: University of Turku, 2012.
- [33] Zhang Y J, Tanaka T, Iwamoto Y, *et al*. Novel sesquiterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(7): 870-873.
- [34] Liu Q, Wang Y F, Chen R J, *et al*. Anti-coxsackie virus B3 norsesquiterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 969-972.
- [35] 赵谋明, 刘晓丽, 罗维, 等. 超临界 CO₂ 萃取余甘子籽油及其成分研究 [J]. *林产化学与工业*, 2007, 27(5): 107-112.
- [36] 孟哲一, 朱岳麟, 王文广, 等. 余甘子果核油的提取工艺与成分分析研究 [J]. *林业实用技术*, 2011(8): 60-61.
- [37] 吴少雄, 周玲仙. 余甘果的营养成分研究 [J]. *昆明医学院学报*, 1995, 16(2): 27-28.
- [38] 曹波, 何绍志, 金文洁, 等. 余甘子的营养价值及加工利用现状研究 [J]. *现代食品*, 2019(4): 1-4.
- [39] 芮爱秀, 黄兴国, 唐湘云. 余甘子中水溶性鞣质的抗动脉粥样硬化作用机制研究 [J]. *实用预防医学*, 2007, 14(2): 352-355.
- [40] 周俊旋. 余甘子对高糖血症大鼠血管功能障碍的作用及作用机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [41] 章江生, 吴婷, 唐琪晶, 等. 余甘子提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及机制 [J]. *中草药*, 2014, 45(24): 3590-3593.
- [42] Dhir H, Roy A K, Sharma A, *et al*. Modification of clastogenicity of lead and aluminium in mouse bone marrow cells by dietary ingestion of *Phyllanthus emblica* fruit extract [J]. *Mutat Res*, 1990, 241(3): 305-312.
- [43] Roy A K, Dhir H, Sharma A. Modification of metal-induced micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by *Phyllanthus* fruit extract and ascorbic acid [J]. *Toxicol Lett*, 1992, 62(1): 9-17.
- [44] Dhir H, Roy A K, Sharma A. Relative efficiency of *Phyllanthus emblica* fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow [J]. *Environ Mol Mutagen*, 1993, 21(3): 229-236.
- [45] Mehmood M H, Siddiqi H S, Gilani A H. The antidiarrheal and spasmolytic activities of *Phyllanthus emblica* are mediated through dual blockade of muscarinic receptors and Ca²⁺ channels [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(2): 856-865.
- [46] Mehmood M H, Rehman A, Rehman N U, *et al*. Studies on prokinetic, laxative and spasmodic activities of *Phyllanthus emblica* in experimental animals [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 1054-1060.
- [47] Majeed M, Majeed S, Mundkur L, *et al*. Standardized *Emblca officinalis* fruit extract inhibited the activities of α -amylase, α -glucosidase, and dipeptidyl peptidase-4 and displayed antioxidant potential [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(2): 509-516.
- [48] Bandyopadhyay S K, Pakrashi S C, Pakrashi A. The role of antioxidant activity of *Phyllanthus emblica* fruits on prevention from indomethacin induced gastric ulcer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 70(2): 171-176.
- [49] 邢海晶, 袁嘉丽, 陈文慧, 等. 复方余甘子含片对人体口腔菌群调节作用的初步研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(11): 942-944.
- [50] 席晓蓉, 邢海晶, 赵文娟, 等. 复方余甘子含片对人口咽部甲型链球菌及唾液 SIgA 的影响 [J]. *中医药导报*, 2010, 16(12): 85-87.
- [51] Chahal A K, Chandan G, Kumar R, *et al*. Bioactive constituents of *Emblca officinalis* overcome oxidative stress in mammalian cells by inhibiting hyperoxidation of peroxiredoxins [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(2): e13115.
- [52] Packirisamy R M, Bobby Z, Panneerselvam S, *et al*. Metabolomic analysis and antioxidant effect of amla (*Emblca officinalis*) extract in preventing oxidative stress-induced red cell damage and plasma protein alterations: An *in vitro* study [J]. *J Med Food*, 2018, 21(1): 81-89.
- [53] 李伟, 张小英, 叶嘉宜, 等. 余甘子不同溶剂提取物体外抗氧化活性及对 H₂O₂ 诱导 RAW264.7 细胞损伤的保护作用 [J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(16): 62-69.

- [54] Jang H, Srichayet P, Park W J, *et al.* *Phyllanthus emblica* L. (Indian gooseberry) extracts protect against retinal degeneration in a mouse model of amyloid beta-induced Alzheimer's disease [J]. *J Funct Foods*, 2017, 37: 330-338.
- [55] Patil B S, Kanthe P S, Reddy C R, *et al.* *Embllica officinalis* (amla) ameliorates high-fat diet induced alteration of cardiovascular pathophysiology [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2019, 17(1): 52-63.
- [56] Patil B S, Desai S D, Kanthe P S, *et al.* Effect of ethanolic extract of *Embllica officinalis* on histopathology of kidney and on biochemical parameters in hyperlipidemic albino rats [J]. *J Krishna Institute Med Sci Univ*, 2015, 4(3): 41-48.
- [57] Pandey A K, Gautam A, Pandey P, *et al.* Alleviation of chromium toxicity in rice seedling using *Phyllanthus emblica* aqueous extract in relation to metal uptake and modulation of antioxidative defense [J]. *S Afr N J Bot*, 2019, 121: 306-316.
- [58] Renuka R, Devi K R, Sivakami M, *et al.* Biosynthesis of silver nanoparticles using *Phyllanthus emblica* fruit extract for antimicrobial application [J]. *Biocatal Agric Biotechnol*, 2020, 24: 101567.
- [59] 罗兰, 刘佳佳, 朱宏阳, 等. 余甘子不同提取物对人消化道菌群抑菌作用的对比研究 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(9): 1045-1048.
- [60] Patel P, Joshi C, Kothari V. The anti-infective potential of hydroalcoholic extract of *Phyllanthus emblica* seeds against selected human-pathogenic bacteria [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2020, 20(5): 672-692.
- [61] 隗洋洋. 余甘子提取物异柯里拉京抗 HSV-1 机制初步研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2015.
- [62] 曹莉莉, 王芳, 杨贺忠, 等. 余甘子果实水溶性多糖抑菌及群体感应抑制活性初探 [J]. 亚热带植物科学, 2015, 44(4): 289-292.
- [63] 孔秀娟, 于然, 刘建兴, 等. 余甘子总黄酮提取物对 H₁N₁ 流感病毒感染小鼠肺炎的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22(5): 64-65.
- [64] Li W, Zhu H W, Chen Y J, *et al.* Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory components from *Phyllanthus emblica* [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(6): 2670-2679.
- [65] 李响, 张晴晴, 李耀东. 余甘子对类风湿性关节炎的影响 [J]. 齐鲁工业大学学报: 自然科学版, 2016, 30(3): 20-23.
- [66] 宋琳琳, 沙靖全, 赵宏, 等. 余甘子提取物对大鼠佐剂性关节炎的干预作用 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2580-2582.
- [67] 马美, 苏占海, 王海燕. 余甘子对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的影响及分子机制 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2020, 41(1): 46-52.
- [68] 吴登攀, 周楠, 秦嫦云, 等. 余甘子总黄酮对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及凋亡的影响研究 [J]. 大家健康: 学术版, 2015, 9(22): 57-58.
- [69] Devi D M, Banu N. Anti-proliferative activity of chlorophyllin from *Phyllanthus emblica* L. against MCF-7 and vero cell line [J]. *Res J Pharm Technol*, 2017, 10(2): 516.
- [70] Zhu X, Wang J, Ou Y, *et al.* Polyphenol extract of *Phyllanthus emblica* (PEEP) induces inhibition of cell proliferation and triggers apoptosis in cervical cancer cells [J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18: 46.
- [71] 罗兰, 林久茂, 魏丽慧, 等. 余甘子醇提物抑制人胃癌株 AGS 细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用 [J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(8): 989-993.
- [72] 冯光远, 李登科, 吴玲芳, 等. 藏药余甘子鞣质部位对小鼠移植性肿瘤的抑制作用 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 193-196.
- [73] 胡亦懿, 翟英姬, 梅迪华, 等. 余甘子提取物对非酒精性脂肪性肝病大鼠外周血 Treg 细胞及肝组织 LXR α /FAS 通路表达的影响 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(4): 488-491.
- [74] Huang C Z, Tung Y T, Hsia S M, *et al.* The hepatoprotective effect of *Phyllanthus emblica* L. fruit on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in SD rats [J]. *Food Funct*, 2017, 8(2): 842-850.
- [75] 姚亮亮, 张丁, 刘家琛, 等. 余甘子对乙酰氨基酚 (APAP) 诱发的肝损伤的保护机制研究 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(3): 7-14.
- [76] 张志华, 张媛, 于浩飞, 等. 余甘子提取物对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(5): 350-356.
- [77] 王锐. 余甘子多糖体外降血糖及抗氧化活性研究 [J]. 食品研究与开发, 2018, 39(17): 189-192, 224.
- [78] 王锐. 余甘子多酚 α -葡萄糖苷酶抑制及抗氧化作用 [J]. 食品研究与开发, 2017, 38(11): 13-16.
- [79] 李明玺, 黄卫锋, 姚亮亮, 等. 余甘子提取物降血糖活性及其主要成分研究 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(9): 96-101.
- [80] Fatima N, Hafizur R M, Hameed A, *et al.* Ellagic acid in *Embllica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on β -cells of pancreas [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(2): 591-601.
- [81] Sultana Z, Jami S I, Ali E, *et al.* Investigation of antidiabetic effect of ethanolic extract of *Phyllanthus emblica* Linn. fruits in experimental animal models [J]. *Pharmacol Pharm*, 2014, 5(1): 11-18.
- [82] 黄清松, 曾满红, 李红枝, 等. 余甘子果汁饮料抗疲劳及抗衰老功效研究 [J]. 南方农业学报, 2014, 45(5):

- 840-843.
- [83] Balusamy S R, Veerappan K, Ranjan A, *et al.* *Phyllanthus emblica* fruit extract attenuates lipid metabolism in 3T3-L1 adipocytes via activating apoptosis mediated cell death [J]. *Phytomedicine*, 2020, 66: 153129.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [87] 刘昌孝. 发展中药质量标志物(Q-marker)理论方法和策略, 研究提升中药科学技术水平 [J]. *药学学报*, 2019, 54(2): 185-186.
- [88] 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.
- [89] 刘群, 杨晓农. 中药四气五味的现代认识 [J]. *西南民族大学学报: 自然科学版*, 2006, 32(5): 981-985.
- [90] 吴建新, 严永清. 药物的酸味、咸味与归经、作用及化学成分的关系 [J]. *现代应用药学*, 1988, 5(1): 3-6.
- [91] 毛胜楠. 余甘子立地条件及品质特征的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [92] 郑玉忠, 张振霞, 董婷霞, 等. 余甘子药材 HPLC 指纹图谱及其没食子酸和鞣花酸含量分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(23): 94-99.
- [93] 王飞, 包永睿, 孟宪生, 等. 不同产地余甘子酚酸类成分 HPLC 指纹图谱研究 [J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(4): 31-33.
- [94] 王飞, 王帅, 孟宪生, 等. 不同产地余甘子黄酮类成分指纹图谱研究 [J]. *中药材*, 2014, 37(11): 1984-1986.
- [95] 李琦, 裴河欢, 李静, 等. HPLC 法同时测定余甘子中 5 种成分的含量及主成分、聚类分析 [J]. *中国药房*, 2018, 29(11): 1491-1495.
- [96] 毛胜楠, 齐路明, 钟芙蓉, 等. 基于 HPLC-UV 和 FT-NIR 的不同贮藏年限余甘子质量评价与鉴别 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12): 181-186.
- [97] 张文莉, 张俊仪, 张龙开, 等. 高效液相色谱法测定余甘子提取物中没食子酸与鞣花酸含量 [J]. *中国药业*, 2019, 28(2): 26-29.
- [98] 罗兰, 黄慧, 饶雪娥, 等. UPLC 测定余甘子产地、采收时间和炮制对其质量关系影响 [J]. *海峡药学*, 2020, 32(1): 30-34.
- [99] 兰杨, 姜红, 张仕瑾, 等. 余甘子化学成分、药理活性及质量控制提升的研究进展 [J]. *中国药业*, 2020, 29(7): 156-159.

[责任编辑 崔艳丽]