

毛诃子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析

李雪冬¹, 罗晓敏¹, 马 箴¹, 吴 炎², 龚普阳^{1*}

1. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

2. 深圳技术大学药学院, 广东 深圳 518118

摘 要: 毛诃子 *Terminaliae Belliricae Fructus* 为藏族习用药材, 在传统中医药以及多民族医药中使用广泛且悠久。现代研究表明毛诃子主要含有酚酸类、鞣质类、黄酮类、萜类、甾体类、木脂素类等化学成分, 具有保肝、降血糖、调血脂与抗肿瘤等药理作用。基于对毛诃子的化学成分及药理作用的归纳总结, 结合其质量控制研究现状, 从传统药性、传统功效、化学成分可测性及药动学等方面对其质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测。没食子酸、鞣花酸、柯里拉京、没食子甲酯、诃子鞣酸、单宁酸、奎宁酸、6-姜酚、儿茶素等成分可作为毛诃子的主要 Q-Marker, 以期为毛诃子进一步研究及质量标准的合理建立提供参考。

关键词: 毛诃子; 质量标志物; 鞣质; 没食子酸; 鞣花酸; 柯里拉京; 没食子甲酯; 诃子鞣酸; 单宁酸; 奎宁酸; 6-姜酚; 儿茶素

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2023)03-0976-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.03.032

Research progress on chemical constructions and pharmacological effects of *Terminaliae Belliricae Fructus* and predictive analysis of its quality markers

LI Xue-dong¹, LUO Xiao-min¹, MA Zheng¹, WU Yan², GONG Pu-yang¹

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. College of Pharmacy, Shenzhen Technology University, Shenzhen 518118, China

Abstract: Maohezi (*Terminaliae Belliricae Fructus*) is a commonly used herb in Tibetan medicine. It is widely used in traditional Chinese medicine and multi-ethnic medicine with long history. Modern researches have shown that it mainly contains phenolic acids, tannins, flavonoids, terpenoids, steroids, lignans and other chemical components, with hepatoprotective, hypoglycemic activity, blood lipids regulation and antitumor pharmacological effects. Based on a summary of the chemical constituents and pharmacological effects of *Terminaliae Belliricae Fructus*, combining with the research progress of its quality control, Q-Marker predictions were made in terms of traditional medicinal properties, traditional efficacy, chemical constituents measurability and pharmacokinetics. Gallic acid, ellagic acid, corilagin, methyl gallate, chebulinic acid, tannic acid, quinic acid, 6-gingerol and catechins can be used as the main Q-Marker of *Terminaliae Belliricae Fructus*, in order to provide a reference for further research and rational establishment of quality standards of *Terminaliae Belliricae Fructus*.

Key words: *Terminaliae Belliricae Fructus*; quality marker; tannins; gallic acid; ellagic acid; corilagin; methyl gallate; chebulinic acid; tannic acid; quinic acid; 6-gingerol; catechin

毛诃子为使君子科榄仁树属毗黎勒 *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. 的干燥成熟果实, 又名均保

柰、莫合、次木西等, 主产于印度、泰国、越南及印度尼西亚等地, 在我国云南南部亦有分布^[1-2]。传

收稿日期: 2022-08-18

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82004069); 四川省自然科学基金资助项目 (2022NSFSC1524); 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项 (2021121)

作者简介: 李雪冬 (1998—), 在读本科。E-mail: l4usimonxt@163.com

*通信作者: 龚普阳 (1990—), 博士, 讲师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: gongpuyang1990@163.com

统阿育吠陀医药中，毛诃子是一种常见的药食两用药材^[3-4]。自隋唐时期始，《新修本草》《证类本草》等中医药本草典籍就有其药用功效和配伍的相关记载。此外，毛诃子在我国藏医、蒙医、维医等少数民族医药中也有广泛应用^[5]。毛诃子味甘、涩，性平，具有清热解毒、收敛养血及调和诸药等功效，可用于各种热证、泻痢和肝胆病等^[6]。作为重要的藏族习用药材之一，藏医认为毛诃子味涩、消化后味苦，性凉，效钝、干，能清热祛湿、益气养血、解毒、调和诸药，可用于“隆”“赤巴”“培根”三灾病以及瘟疫热病、黄水病、身体虚弱和消化不良^[7]。《中国药典》2020 年版约有 40% 的藏药复方制剂中使用了毛诃子，且与余甘子、诃子配伍，并称藏药“三果”^[8]。近年来，毛诃子也被广泛应用于多种化妆品及功能保健产品的开发，具有较好的医疗价值和经济价值前景^[1]。

现代药理研究已证实毛诃子具有保肝、降血糖、调血脂、抗病原微生物等生物活性。毛诃子所含化学成分丰富，包括酚酸类、鞣质类、黄酮类、萜类等。然而，《中国药典》2020 年版并没有对毛诃子指标性成分的含量测定项，限制了其饮片及相关复方制剂的有效评价。另外，由于毛诃子的药效物质基础不明，限制了其药材的质量规范和临床安全合理应用。因此，本文系统总结了近 20 年毛诃子化学

成分及药理作用研究进展，并结合质量控制研究现状，对其质量标志物（quality marker, Q-Marker）进行预测分析，以期建立毛诃子质量评价体系提供理论依据。

1 化学成分

从毛诃子中分离鉴定出的化合物按照结构可分为酚酸类、鞣质类、黄酮类、萜类、甾体类、木脂素类、脂肪酸类、糖类及强心苷类等。

1.1 酚酸类

酚酸是一类含酚环的酸，在毛诃子中含有多种酚酸化合物，是毛诃子的主要活性成分。部分酚酸类成分还会与没食子酸、葡萄糖和木糖等形成衍生物，见表 1 和图 1。

1.2 鞣质类

1.2.1 没食子鞣质类 没食子鞣质为水解后生成没食子酸和糖（或多元醇）的一类可水解鞣质，在毛诃子中没食子酸与葡萄糖构成了多种没食子鞣质类化合物，见表 2 和图 2。

1.2.2 鞣花鞣质类 鞣花鞣质作为一类含六羟基联苯二酸及其生源关系的酚酸与糖或多元醇形成的酯，其水解产物之一为鞣花酸，研究发现鞣花鞣质及其衍生物具有较强的抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌、调节肠道菌群等药理活性^[13-14]。毛诃子中富含鞣花鞣质类化合物，见表 3 和图 3。

表 1 毛诃子中的简单酚酸类及其衍生物

Table 1 Simple phenolic acids and their derivatives in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
1	没食子酸	8	16	丁香苷	8
2	没食子酸甲酯	8	17	水杨苷	8
3	没食子酸乙酯	8	18	6-姜酚	9
4	没食子酸丙酯	8	19	阿魏酸	10
5	没食子酰肉豆蔻酸酯	8	20	2,3,4,5,6-五羟基苯甲酸	2
6	乌拉尔新苷	9	21	原儿茶酸	10
7	鞣花酸	8	22	香草酸	10
8	甲基鞣花酸	9	23	3,4,5-tri- <i>O</i> -galloylshikimic acid	9
9	3,3'-二甲氧基鞣花酸	8	24	诃子次酸	8
10	3,4-二甲氧基鞣花酸	8	25	云实酸	8
11	3,3',4-三甲氧基鞣花酸	8	26	圆弧菌醛酸	9
12	丁香酸	8	27	thysanone	9
13	芥子酸	8	28	6-formyl-2,5,7,8-tetrahydroxy-4-methyl-9,10-dioxoanthracene-1-carboxylic acid	9
14	3,4-二甲氧基肉桂酸	8	29	去氧土大黄苷	9
15	对羟基苯甲酸	8			

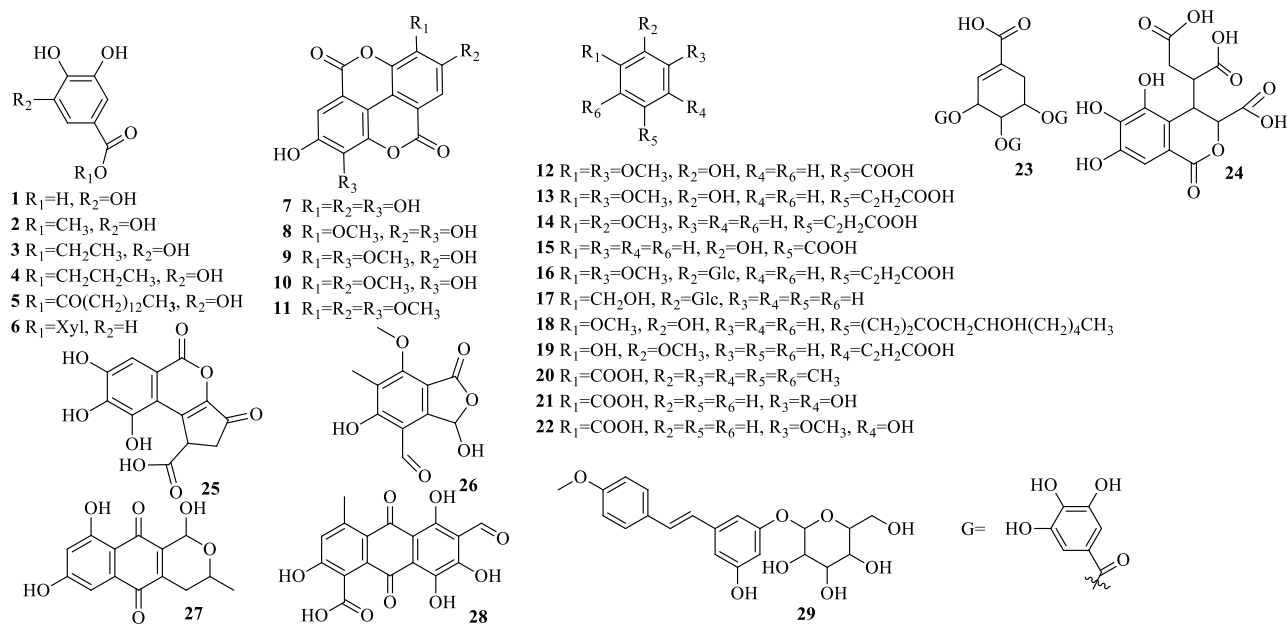


图1 毛诃子中的简单酚酸类及其衍生物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of simple phenolic acids and their derivatives in *Terminaliae Belliricae Fructus*

表2 毛诃子中的没食子鞣质

Table 2 Gallotannins in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
30	1- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	44	3-hydroxy-4,5-bis[[[(3,4,5,6)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy]benzoic acid	9
31	2- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	45	6- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9
32	1,4-二- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	46	3,6-二- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9
33	1,6-二- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	47	2,3-二- <i>O</i> -没食子酰基-1,5-脱水葡萄糖醇	8
34	1,2,6-三- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	48	单宁酸	11
35	3,4,6-三- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	49	neochebulinic acid	9
36	1,4,6-三- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	50	methyl neochebulinate	9
37	1,3,6-三- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	51	诃子宁	9
38	1,2,3,4-四- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	52	诃子酸	8
39	1,2,3,6-四- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	53	1,3-di- <i>O</i> -galloyl-2,4-chebuloyl-glucopyranoside	9
40	1,2,4,6-四- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	54	1,6-di- <i>O</i> -galloyl-2,4-chebuloyl-glucopyranoside	9
41	1,3,4,6-四- <i>O</i> -没食子酰葡萄糖	9	55	methyl neochebulanin	12
42	五没食子酰葡萄糖	9	56	phyllanemblinin D	9
43	3,5-bis(glucopyranosyloxy)-4-hydroxybenzoic acid	9			

1.3 黄酮类

毛诃子中分离得到的黄酮类化合物以黄酮、二氢黄酮、黄酮醇、黄烷醇类为主，其母核结构为2-苯基色原酮，见表4和图4。

1.4 萜类

天然来源的萜类化合物大多具有抗肿瘤、保肝等药用价值，且可以作为香料、化妆品等的原料来

源。毛诃子含有多种萜类成分，包括单萜及五环三萜等，见表5和图5。

1.5 其他

除上述主要成分外，毛诃子中还含有甾体类化合物（131~134）、木脂素类化合物（135~138）、糖类化合物（139~146）、脂肪酸类化合物（147~167）及其他类化合物（168~190），见表6和图6。

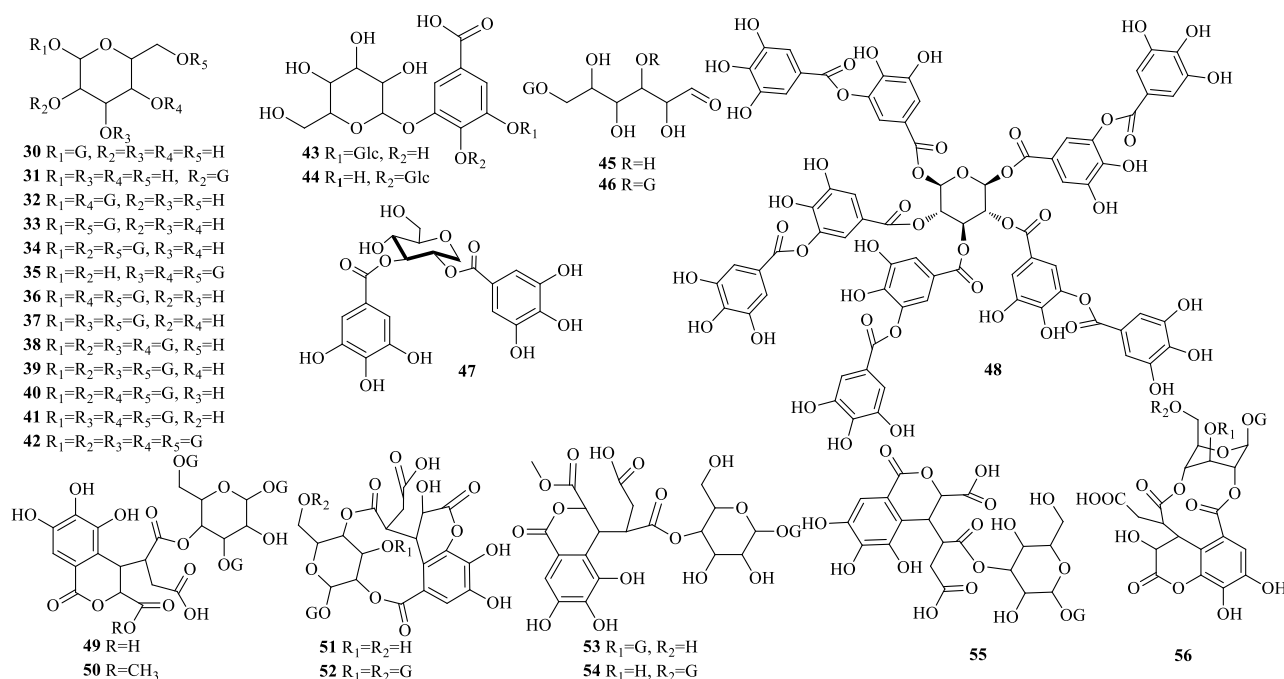


图 2 毛诃子中没食子鞣质类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of gallotannins in *Terminaliae Belliricae Fructus*

表 3 毛诃子中的鞣花鞣质

Table 3 Ellagitannins in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
57	HHDP glucose	9	76	3,7,8-trihydroxy-5,10-dioxo-5,10-dihydro[1]benzopyrano[5,4,3-cde][1]benzopyran-2-yl-4-O-galloyl-xylopyranoside	9
58	柯里拉京	8	77	3,3'-di-O-methyl-4-O-xylopyranosyl-ellagic acid	9
59	特里马素 II	9	78	3,3'-di-O-methyl-4-O-(2''-O-galloyl-xylopyranosyl) ellagic acid	9
60	赤芍素	9	79	3'-O-methyl-4-O-(3'',4''-di-O-galloyl-rhamnopyranosyl) ellagic acid	9
61	rugosin A	9	80	4-O-(3'',4''-di-O-galloyl-rhamnopyranosyl) ellagic acid/isomer	9
62	rugosin B	9	81	ducheside A	9
63	3,3'-di-O-methylellagic acid	9	82	2-(4-O-galloyl-xylopyranosyloxy)-3-methoxy-7,8-dihydroxy-[1]benzopyrano[5,4,3-cde][1]benzopyran-5,10-dione	9
64	3,3'-di-O-methylellagic acid 4'-glucoside	9	83	特里马素 I	9
65	valoneic acid bilactone	9	84	glucopyranose, cyclic 3,6-(3-(5-carboxy-2,3-dihydroxyphenoxy)-4,4',5,5',6,6'-hexahydroxy (1,1'-biphenyl)-2,2'-dicarboxylate)	9
66	地榆酸双内酯	9		cyclic2,4-(4,4',5,5',6,6'-hexahydroxy (1,1'-biphenyl)-2,2'-dicarboxylate)1-(3,4,5-trihydroxybenzoate) stereoisomer	
67	terflavin D	9	85	雷公藤甲素	9
68	terflavin B	9	86	木麻黄鞣宁	9
69	新诃黎勒酸	9	87	terflavin A	9
70	methyl neochebulagate	9	88	诃黎勒酸	8
71	emblicanin A	9			
72	2-O-galloylpunicalin	9			
73	安石榴苷 A	8			
74	安石榴苷 B	8			
75	ellagic acid 4-O-xylopyranoside	9			

HHDP-六羟基二苯甲酰基
 HHDP-hexahydroxydiphenoyl

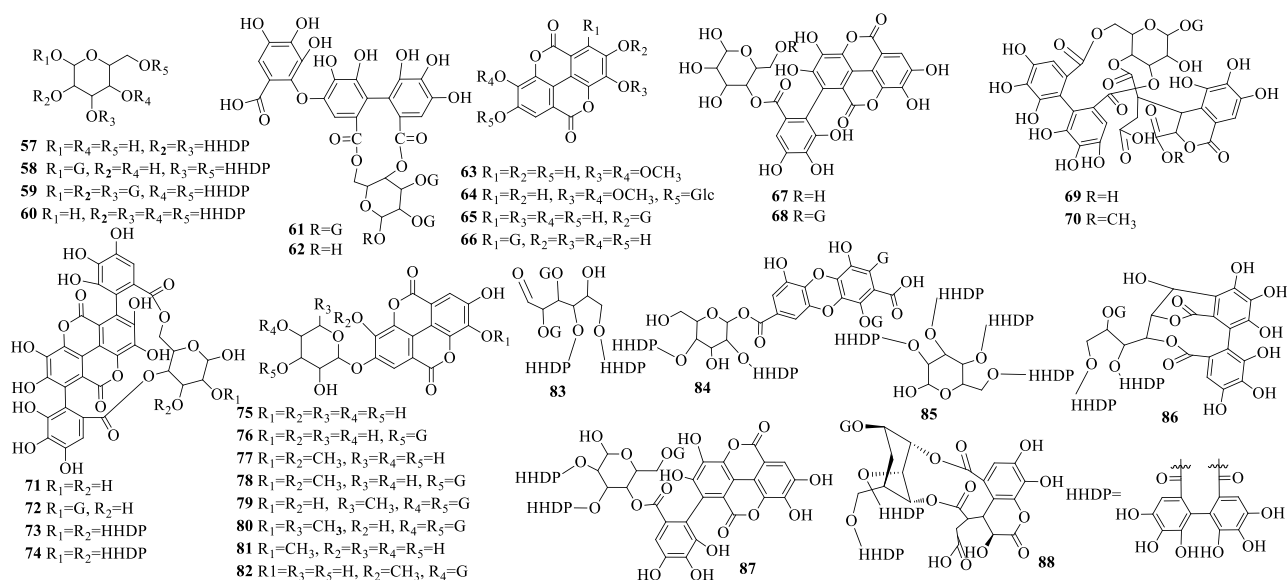


图 3 毛诃子中的鞣花鞣质类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of ellagitannins in *Terminaliae Belliricae Fructus*

表 4 毛诃子中的黄酮类成分

Table 4 Flavonoids in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
89	木犀草素	9	102	山柰酚	10
90	粗毛豚草素	9	103	山柰酚-3-O-芸香糖苷	9
91	牡荆素	9	104	槲皮素-3,4'-二-O-葡萄糖苷	10
92	异牡荆素	9	105	芦丁	9
93	野黄芩素	10	106	儿茶素	9
94	香叶木素-7-O-β-D-葡萄糖苷	8	107	表儿茶素	10
95	异荭草苷	10	108	没食子儿茶素	9
96	圣草酚	8	109	表儿茶素没食子酸酯	9
97	圣草酚-7-O-β-D-葡萄糖苷	8	110	染料木素	10
98	乔松素	8	111	原花青素 B3	9
99	柚皮素	9	112	芒果苷	10
100	brosimacutin C	9	113	3',3'',4',4'''-四甲氧基原花青定(B-1)-3-β-D-葡萄糖(1→4)-β-D-葡萄糖苷	8
101	芹菜素	10			

此外, 丁文欢等^[20]采用火焰原子吸收分光光度法和石墨炉法, 检测出毛诃子中的钾、钙、镁及铜等金属元素。李红等^[18]测定了毛诃子中粗脂肪质量分数为 3.5%, 且其中不饱和脂肪油质量分数高达 63.0%, 以油酸、亚油酸的含量较高。Yadava 等^[19]从毛诃子中分离得到强心苷 cannogenol 3-O-β-D-galactopyranosyl-(1→4)-O-α-L-rhamnopyranoside (168)。

2 药理作用

现代药理学研究发现, 毛诃子提取物和所含单体成分具有保肝、降血糖、调血脂、抗肿瘤、抗病

原微生物、抗氧化、抗炎等药理作用。其中, 酚酸类、黄酮类、三萜类化合物为毛诃子主要活性成分。

2.1 保肝

毛诃子提取物可有效改善多种化学性肝损伤。毛诃子 70%丙酮提取物对四氯化碳诱导的大鼠肝损伤具有保护作用, 可有效改善肝细胞坏死与炎症浸润, 恢复天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰氨基转移酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总胆红素、总蛋白、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比率水平, 改善超氧化物歧化酶 (superoxide

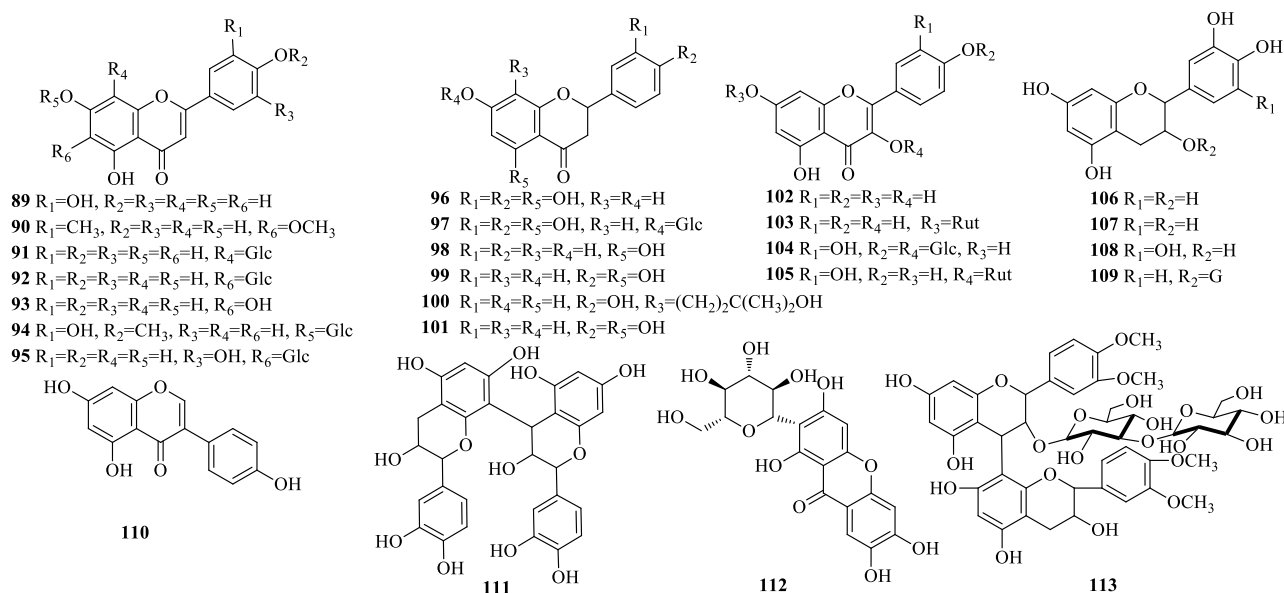


图4 毛诃子中的黄酮类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of flavonoids in *Terminaliae Belliricae Fructus*

表5 毛诃子中的萜类成分

Table 5 Terpenoids in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
114	龙脑	15	123	阿江榄仁亭	10
115	樟脑	15	124	白桦脂醇	10
116	L-葑酮	15	125	白桦脂酸	10
117	齐墩果酸	8	126	D-香芹酮	15
118	山楂酸	8	127	4-萜烯醇	15
119	阿江榄仁酸	8	128	桉油精	15
120	2 α ,19 α ,23-三羟基齐墩果酸烷-12-烯-28-酸	8	129	芳樟醇	15
121	熊果酸	8	130	lanosta-7,9(11)-dien-18-oic acid, 22,25-epoxy-	16
122	委陵菜酸	8		3 β ,17,20-trihydroxy-,gamma-lactone	

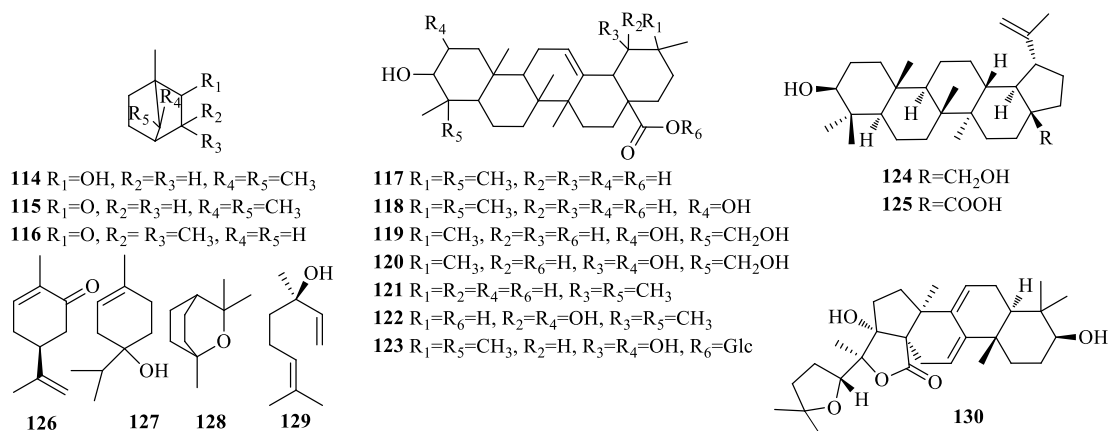


图5 毛诃子中的萜类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of terpenoids in *Terminaliae Belliricae Fructus*

表 6 毛诃子中的其他化合物信息

Table 6 Other compounds in *Terminaliae Belliricae Fructus*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
131	β -胡萝卜素	8	162	2-ethyl-3-hydroxyhexyl 2-methylpropanoate	15
132	β -谷甾醇	8	163	spirohexane-1-carboxylic acid, ethyl ester	16
133	β -谷甾醇棕榈酸酯	8	164	9-octadecenoic acid (Z)-methyl ester	16
134	豆甾醇	8	165	7-hexadecenoic acid, (Z)-methyl ester	16
135	丁香脂素	8	166	9-hexadecenoic acid, (Z)-methyl ester	16
136	榆绿木脂素 B	9	167	octadecanoic acid, 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl ester	16
137	榄仁木脂素	9	168	cannogenol 3-O- β -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-O- α -L-rhamnopyranoside	19
138	(+)-南烛树脂酚	8	169	α -生育酚	8
139	甲基- α -D-阿拉伯糖苷	8	170	己醛	15
140	1,4-二甲基- β -D-吡喃果糖	8	171	2-butoxy-ethanol	15
141	β -D-呋喃型果糖	8	172	(E)-2-庚烯醛	15
142	β -D-吡喃型果糖	8	173	n-propyl heptyl ether	15
143	甘露糖醇	17	174	辛醛	15
144	半乳糖	17	175	2-乙基己醇	15
145	果糖	17	176	正辛醇	15
146	鼠李糖	17	177	辛腈	15
147	环己烯甲酸	16	178	壬醛	15
148	莽草酸	8	179	methoxycitronellal	15
149	奎宁酸	8	180	22-methyl-decane	15
150	棕榈酸	8	181	(E,E)-2,4-nonadienal	15
151	硬脂酸	8	182	hyscylene	15
152	二十八烷酸甲酯	8	183	p-coumaraldehyde	15
153	3-羟基十二烷酸	8	184	(E)-2-decenal	15
154	肉豆蔻酸	8	185	2-phenylbutanal	15
155	山萘酸甲酯	8	186	3,5-dihydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyran-4-one	16
156	α -亚麻酸	8	187	羟甲基糠醛	16
157	油酸	18	188	5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-one	16
158	亚油酸	18	189	5-hydroxy-2,3-dimethylcyclopent-2-en-1-one	16
159	三十碳酸	18	190	1,3-benzenedicarboxylic acid, bis(2-ethylhexyl)ester	16
160	壬酸	15			
161	2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	15			

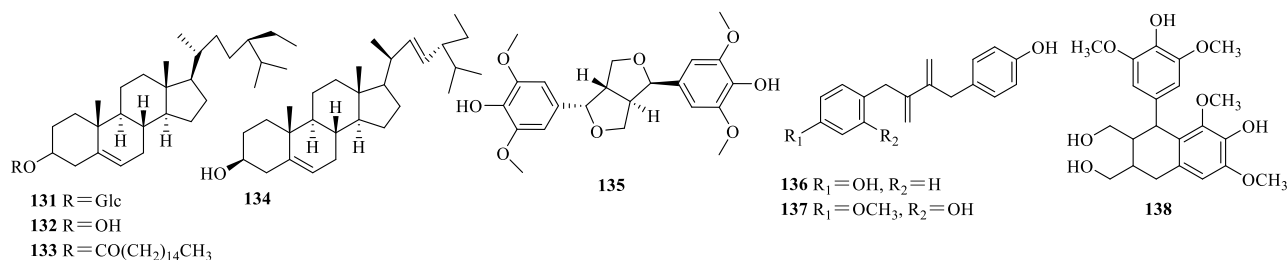


图 6 毛诃子中的甾体及木脂素类化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of steroids and lignans in *Terminaliae Belliricae Fructus*

dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽及一氧化氮水平, 缓解氧化应激, 并且毛诃子丙酮提取物 400 mg/kg 与使用水飞蓟素效果相当^[21-22]。毛诃子水提物可通过调节肝脏氧化-抗氧化的平衡改善烟异肝引起小鼠的肝损伤^[23]。毛诃子水、醋酸乙酯提取物以及单体成分鞣花酸, 可以增强醋氯芬酸^[24]、双氯芬酸^[25]诱导的药源性肝损伤模型大鼠的血浆还原能力、抑制脂质过氧化, 降低血清及肝脏中丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰氨基转移酶、碱性磷酸酶、肌酐、尿酸和乳酸脱氢酶水平, 并改善肝脏的炎性浸润、空泡和病灶坏死等现象。以上研究表明毛诃子提取物可能通过抑制氧化应激及肝脏炎症反应改善肝损伤。

2.2 降血糖、调血脂

毛诃子提取物可以改善血糖、血脂水平, 改善糖尿病及其并发症。毛诃子的水、75%甲醇提取物, 可以降低由四氧嘧啶诱导糖尿病大鼠的血糖升高, 提高血液及肝脏中 CAT、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽还原酶含量, 从而抑制脂质过氧化^[26-27]。亦有报道指出毛诃子水提物可以通过抑制糖化反应、改善氧化应激和保护红细胞, 从而抵抗糖尿病血管并发症, 并且红细胞相关参数与总酚类含量呈正相关^[28]。Makihara 等^[29]研究发现毛诃子热水提取物可以影响脂质代谢, 抑制胰腺脂肪酶活性和三酰甘油的吸收, 改善血浆和肝脏脂质水平, 降低内脏和皮下脂肪积累, 从而对 2 型糖尿病和肥胖模型小鼠的肥胖、胰岛素抵抗和高脂血症起治疗作用, 并且提取物对正常小鼠皮下脂肪质量无影响, 其物质基础可能为毛诃子中的没食子酸、鞣花酸、单宁酸。毛诃子热水提取物可以增强小鼠前脂肪 3T3-L1 细胞的分化, 提高脂肪素的分泌, 其中没食子酸 10~30 $\mu\text{mol/L}$ 可促进脂肪细胞的分化, 升高脂肪素、脂肪酸结合蛋白 4 的表达和分泌, 而没食子酸 ($>60 \mu\text{mol/L}$) 则会抑制其活力, 研究显示没食子酸增强脂肪细胞分化与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 途径无关, 可能与抑制组蛋白去乙酰化酶活性有关^[30], 这提示没食子酸对脂肪细胞的调节存在双向性, 可能涉及多靶点多通路的协同作用。Kasabri 等^[31]发现毛诃子水提物可以刺激大鼠胰腺 β BRIN-DB11 细胞的胰岛素分泌, 增强胰岛素作用, 抑制蛋白质糖化和淀粉消化; 并且毛诃子水提物 1 mg/mL 增强 3T3-L1 细胞葡萄糖运输能力与胰岛素 1 nmol/L 的效果相似。也有

研究显示从毛诃子中分离出的没食子酸可以改善链脲霉素诱导的糖尿病大鼠的胰腺受损细胞再生能力, 并降低血糖、提高血浆胰岛素 C-肽水平^[32]。

毛诃子提取物降血糖、调血脂的机制涉及促进胰岛素分泌、增强胰岛素作用、调节脂肪细胞、影响糖和脂质的代谢与积累等, 且可以通过提高机体抗氧化能力、改善氧化应激、促进胰岛受损细胞再生、保护红细胞等方式抵抗糖尿病及其并发症。

2.3 抗肿瘤

毛诃子提取物通过诱导凋亡、改变细胞周期、减少血管生成、调节免疫等途径抑制肿瘤发生发展。Parmar 等^[33]发现毛诃子水提物能够抑制人结肠癌 HCT-116 细胞的增殖, 诱导其凋亡。80%乙醇提取物对人肝癌 HepG2 细胞具有细胞毒性, 这可能与其中的鞣质类化合物相关^[34]。毛诃子的总鞣质部位可抑制小鼠肝癌 H₂₂ 细胞的生长, 其机制可能与调节人类表皮生长因子受体、磷脂酰肌 3-激酶/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信号通路有关^[35]。Sales 等^[36]研究发现毛诃子提取物中没食子酸辛酯和没食子酸可以通过改变细胞周期调节因子 G₁/S-特异性周期蛋白 D1 (cyclin D1)、cyclin D3、周期素依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4)、CDK6、细胞周期蛋白激酶抑制剂家族成员 *p18 INK4*、*p21 Waf-1* 和 *p27 KIP* 的基因表达, 影响细胞周期而诱导人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡, 并且对正常乳腺细胞无影响。也有研究指出, 毛诃子种子水提取物通过掩盖细胞保护性自噬作用来增强活性氧积累, 引发半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶介导的细胞凋亡, 抑制口腔鳞状 Cal33 细胞的生长^[37]。

2.4 抗病原微生物

毛诃子提取物对多种细菌、真菌、病毒均有抑制作用。研究发现毛诃子 95%乙醇提取物可以抑制鲍曼不动杆菌的生长, 并且与抗生素有协同作用^[38]; 甲醇提取部位对蜡样芽孢杆菌、嗜水气单胞菌、福氏志贺菌、金黄色葡萄球菌等菌种的抗菌活性要强于水和醋酸乙酯部位^[16]; 不同溶剂提取 (除二氯甲烷外) 分离部位对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药不动杆菌和多重耐药铜绿假单胞菌均显示出抗菌活性, 并且水回流提取部位效果较好^[39]。吴晶等^[40]发现毛诃子对白假丝酵母菌、近平滑假丝酵母、新生隐球菌、石膏样小孢子菌、红色毛癣菌的生长有

抑制作用,且不同溶剂提取部位的最低抑菌浓度与鞣质含量呈正相关。Gautam 等^[41]报道毛诃子可以抑制土霉菌、黄曲霉、杂色曲霉、烟曲霉的菌丝生长,且鲜果比干果效果更强。提示毛诃子的抗菌效果与其干燥过程中的成分差异有关。秦向菁^[42]指出毛诃子 95%乙醇提取物可以抑制转染乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)基因组的人肝癌 HepG2.2.15 细胞的抗原分泌,其石油醚分离部位表现较强的抗 HBV 能力,可能与其中的没食子酰类有关。也有报道表明毛诃子 70%乙醇提取物可抑制登革热病毒(dengue virus, DENV)对非洲绿猴的肾脏上皮细胞感染,并减少转染 DENV 的人肝癌 Huh7 细胞中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 CXC 基序趋化因子-10(CXC chemokine ligand-10, CXCL-10)的表达,呈剂量相关性,其机制可能与 DENV NS5 蛋白相互作用,从而抑制 DENV 病毒的 RNA 复制^[43]。

以上研究证实毛诃子可作为一种天然抗病原微生物的药物,并且对多重耐药菌抵抗效果良好。其不同溶剂分离部位对各种病原微生物抑制效果存在异同,这一定程度上提示其药效由多成分协同作用。

2.5 抗氧化

在体外实验中,毛诃子水、醇提取物表现出较强的清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基、2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸自由基、氧自由基的能力,醋酸乙酯部位可以清除亚油酸自由基,抵抗亚油酸的过氧化,这可能与没食子酸、鞣花酸等酚酸类以及黄酮类化合物相关^[44-48]。在体内实验中,杨涛等^[49]发现毛诃子不同溶媒提取物均可降低高原肺动脉高压大鼠心肌组织内 SOD、丙二醛含量,提高 GSH-Px 活性,减轻心脏组织的氧化损伤,改善氧化应激状态从而保护心脏。也有研究报道毛诃子的甲醇提取物可以降低心脏以及血清中肌酸激酶-肌肉/脑活性及丙二醛水平,提高谷胱甘肽、SOD、CAT 的水平,对多柔比星和异丙肾上腺素等药源性引起白化病患者的心脏中毒具有保护作用^[50]。

2.6 抗炎

毛诃子 70%丙酮提取物对脂多糖刺激的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 细胞炎症具有改善作用,其机制可能通过抑制活性氧、一氧化氮、花生四烯酸代谢物、促炎症介质和细胞因子的释放,对包括环氧合酶、5-脂氧化酶、髓过氧化物酶、一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶活性具有抑制作用,可以下调环氧合酶-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)、IL-6 和核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的基因表达水平^[51-52]。毛诃子水提物能抑制低密度脂蛋白氧化反应、人单核巨噬细胞 THP-1 细胞中活性氧的产生以及促炎症细胞因子的分泌,如 TNF- α 、IL-1 β 和低密度脂蛋白受体-1、基质金属蛋白酶 9^[53]。在体内实验中,毛诃子提取物以及单体成分没食子酸可通过抑制 MAPK/NF- κ B 和激活 Akt/腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 途径,对脂多糖诱导的小鼠急性肾损伤炎症和氧化应激发挥保护作用^[54]。据临床数据证实,在支气管炎临床治疗中使用头孢呋辛联合毛诃子有助于患者临床症状的改善并提升安全性^[55]。综上,毛诃子主要通过影响 MAPK、NF- κ B 和 Akt、AMPK、Nrf2 等信号通路,调节相关炎症因子、炎性介质并减弱氧化应激达到抗炎效果。

2.7 其他

毛诃子提取物还具有调节能量代谢、抗凝血、降压、抗疟、免疫调节、镇痛、抗抑郁等药理活性。热甫哈提·赛买提^[56]发现毛诃子可显著升高大鼠肝组织 Na⁺, K⁺ 腺苷三磷酸酶(adenosine triphosphatase, ATP)、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活力;增加肝糖原、肌糖原、血浆三碘甲状腺原氨酸、血浆四碘甲状腺原氨酸和血浆促甲状腺激素等能量代谢相关物质含量,从而促进能量代谢,其机制可能与抗氧化及促进胆汁分泌有关。毛诃子水煎液可以显著升高小鼠脾、膀胱组织中磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平和膀胱组织中磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平,显著降低心、肺、胃组织中的 cGMP 的水平^[57-58],从而调节能量代谢。Alikhani 等^[59]研究发现毛诃子 80%乙醇提取物可以延长活化部分凝血活酶、凝血酶原时间。Chaudhary 等^[60]证明毛诃子提取物对血管紧张素酶活性有抑制作用,这与其中的没食子酸相关。Pinmai 等^[61]的实验结果表明毛诃子水提物具有体外抗疟原虫作用,其半数抑制浓度为 14.33 μ g/mL。Saraphanchotiwithaya 等^[62]研究表明毛诃子甲醇提取物低浓度抑制免疫反应,高浓度刺激免疫反应,体现其作用的双向性。Kaur 等^[63]证实毛诃子的乙醇部位具有良好的镇痛作用,而水提物和氯仿部位作用不显著,推测物质基础可能是三萜类化合物。Dhingra 等^[64]研究表明毛诃子水提取物和乙醇

提取物具有一定的抗抑郁作用。另有学者对毛诃子提取物进行急性及慢性毒理实验,证明毛诃子提取物安全性高,常规剂量下几乎不具有毒性^[65-66]。

综上所述,毛诃子是一种药理作用广泛、安全性较高的药物,但目前大多数研究停留在粗提物的药效评价层面,相关靶点与通路的揭示不充分,缺乏深入系统的机制探讨。其单体成分没食子酸、鞣花酸等酚酸类成分相关研究较多,而毛诃子中丰富的其他单体成分体内代谢过程不明确、药效作用及机制的阐明以及关联分析鲜有研究。未来可在粗提物的分离纯化与整体性的生物效应相关联,结合基因组学、蛋白组学、代谢组学等系统生物学方法进行综合分析,探索有效部位及其作用靶标,为毛诃子药效活性部位以及单体成分的进一步明确、防治疾病作用机制的发现和临床合理运用提供科学依据。

3 毛诃子的质量控制

《中国药典》2005 年版^[67]以没食子酸为对照品,采用薄层色谱法(thin-layer chromatography, TLC)鉴别毛诃子,《中国药典》2010 年版至今改用毛诃子为对照药材^[6,68]。《重庆市中药饮片炮制规范及标准》^[69]以没食子酸为标准品进行 TLC 鉴别;《甘肃省中药炮制规范》^[70]以鞣质的氯化钠-明胶溶液沉淀反应作为鉴别方法;而《内蒙古蒙药饮片炮制规范》^[71]未规定指标性成分的质量标准规范。目前,在各级标准中均有收录毛诃子的性状鉴别与显微鉴定法,但指标性成分的质量控制方法仍有待完善。

已有学者通过建立毛诃子中酚酸类成分定性或定量检测方法从而为其质量控制提供了有益参考。陈文静等^[72]借助高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)建立了毛诃子的指纹图谱,测定了国内外不同产地 11 个批次毛诃子中没食子酸、没食子酸甲酯、鞣花酸、柯里拉京的含量,结果显示 11 个批次中四者含量差异较大,其中没食子酸差异最大。毛诃子鞣质部位的 HPLC 指纹图谱结合化学计量学方法分析,结果显示,共有峰中的没食子酸、鞣花酸、柯里拉京等成分可以作为毛诃子的主要指标成分^[2]。此外单宁酸、诃子鞣酸、1,2,3,4,6-五酰基葡萄糖以及儿茶素也被用于 HPLC 的含量测定^[11,73]。都格尔等^[74]采用傅里叶变换红外光谱法并结合二阶导数谱技术,建立了毛诃子、诃子及西青果 3 味药材主要成分鞣质类的红外指纹图谱,用于三者的快速鉴别。除此之外, TLC 也被应用在毛诃子、余甘子、诃子的鉴别上,毛诃子因具

有特殊的清晰斑点可被区分,此法可用于“三果”中毛诃子专属性的简便分析^[75]。林锦锋等^[76]基于《中国药典》2015 年版提供了全面的质量标准建议,涉及显微鉴别、TLC 鉴别、水分、总灰分、黄曲霉素限量检查、浸出物和没食子酸含量测定等,对毛诃子的质量评价以及质量标准的提升具有重要意义。目前,毛诃子仍缺乏专属性强,稳定性高及易于检测的指标成分控制方法。

综上,仅针对酚酸类成分来实现对毛诃子的质量控制,研究指标单一且相关标准不够完善。此外,毛诃子富含大量可水解型鞣质(没食子鞣质和鞣花鞣质),仅以没食子酸作为指标性成分,水解型鞣质的水解产物可能会对没食子酸的含量的准确检测造成影响^[77-78],故毛诃子中用于质量标定的化学成分有待进一步遴选和确证。

4 毛诃子 Q-Marker 的预测分析

针对中药普遍存在的质量控制问题,刘昌孝院士^[79-83]提出中药 Q-Marker 的概念,建立全程质量控制及溯源体系,紧密关联中药的化学成分、安全性和有效性,基于相关的标志性物质进行中药全程质量控制。因此,本文基于已有研究报道对毛诃子 Q-Marker 进行预测分析,以为建立毛诃子药材科学的质量控制方法提供一定参考。

4.1 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

毛诃子味甘、涩,性平。传统中医理论认为,“甘”味能补、能和、能缓,有补虚、和中、缓急止痛和调和诸药之功。“涩”味能收、能涩,有敛肺、止汗、涩肠、固精、止泻之功。毛诃子的收敛养血及调和诸药的传统功效符合“甘”“涩”之性。现代研究表明,中药“甘”味的物质基础为糖类、皂苷、蛋白质、氨基酸、甾醇、脂肪等^[84]。中药“涩”味的物质基础为有机酸、鞣质、生物碱、挥发油、黄酮、苷类等^[85]。毛诃子收敛养血之功可能得益于鞣质类成分止血、促进伤口愈合作用^[86]及黄酮类成分芦丁的促进血管新生活性^[87]等。除此之外,毛诃子中的没食子酸、鞣花酸、没食子酰基糖苷等酚酸类、苷类、糖类等成分,可构成其“甘、涩”的味觉感受。综上,毛诃子中含有的酚酸类、鞣质类、黄酮类、脂肪、糖类、甾醇类、氨基酸、苷类等成分是其“甘、涩”的主要物质基础,可以作为毛诃子 Q-Marker 选择的参考。

4.2 基于传统功效的 Q-Marker 预测分析

中药的传统功效是中药临床功能的高度概括,

明确与传统功效相关的化合物是 Q-Marker 遴选的关键。毛诃子具有清热解毒、收敛养血、调和诸药的传统功效,可用于各种热证、泻痢、黄水病、肝胆病、病后虚弱等。现代研究发现,毛诃子具有抗病原微生物、抗肿瘤、降血糖、调血脂、保肝、抗炎及免疫调节等多种药理作用,与传统功效存在关联性^[88]。唐杰^[89]研究表明没食子酸及其酯类衍生物可不同程度的抗氧化;Nakanishi 等^[90]研究表明儿茶素等黄酮类成分具有抗炎作用;奎宁酸^[91]、6-姜酚^[92]等抗肿瘤效果显著;三萜类成分具有镇痛活性^[63],这可能是毛诃子发挥清热解毒与调和诸药作用的原因。此外,保肝作为毛诃子的主要药理作用,其含有的没食子酸^[93]、鞣花酸^[94]、柯里拉京^[95]有抗丙型肝炎病毒活性,诃子酸和诃黎勒酸具有抗肝纤维化作用^[96]。酚酸及黄酮类化合物在抗病原微生物、免疫调节及抗心血管疾病等方面相关药理活性显著^[97]。综上,毛诃子中的没食子酸、鞣花酸、柯里拉京、儿茶素等酚酸类、黄酮类及三萜类成分是其传统功效发挥的主要物质基础,以上几类成分可作为毛诃子 Q-Marker 选择与药效物质基础的理论依据。

4.3 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

化学成分可测性是 Q-Marker 选择的重要标准之一。陈文静等^[2,72]通过 HPLC 建立了毛诃子的指纹图谱,指出各产地相差较大的成分为没食子酸、柯里拉京、鞣花酸和没食子甲酯。马定乾等^[11]借助 RP-HPLC 评价不同 pH 条件下 (pH 2~7) 毛诃子中单宁酸、没食子酸、没食子酸甲酯及柯里拉京变化趋势,发现没食子酸随 pH 变化最不明显。黄宽等^[73]采用 HPLC 测定了毛诃子中单宁酸、儿茶素、柯里拉京、诃子鞣酸和鞣花酸的含量。李师等^[98]利用多种色谱技术从毛诃子水提液中分离得到鞣质类、酚酸类以及糖类共 10 种化合物,为质量评价提供了新方法。综上,毛诃子中的没食子酸、柯里拉京、鞣花酸、没食子酸甲酯、诃子鞣酸、单宁酸、儿茶素等成分已具备成熟的提取分离及鉴别技术,均可作为毛诃子的 Q-Marker 选择依据。

4.4 基于药动学的 Q-Marker 预测分析

中药的体内过程涉及化学成分的吸收、分布、代谢及排泄。Chang 等^[35]研究了毛诃子鞣质提取部位口服后在小鼠体内的吸收情况,通过超高效液相色谱-串联质谱法在血清内发现了 27 种化合物,其中包括奎宁酸、没食子酸、没食子甲酯、柯里拉京、鞣花酸、6-姜酚等,表明这些成分可被吸收入血而

进一步发挥疗效。因此,可将这些化合物列为毛诃子 Q-Marker 的潜在参考。

5 结语与展望

毛诃子应用历史久而广泛,其化学成分丰富,药理作用多样,且安全性较好。现阶段毛诃子的药效研究主要集中在提取物层面,其单体成分研究以没食子酸、鞣花酸等简单酚酸类化合物为主,而没食子鞣质类、鞣花鞣质类及黄酮类等其他类型成分的研究相对缺乏。毛诃子在体内外药效实验中展现了对多种疾病的潜在治疗前景,但目前主要研究局限于保肝、降血糖、抗肿瘤、抗氧化等活性,其在抗炎、降血压、抗凝血、保护血管、抗动脉粥样硬化和抗抑郁等方面的探讨相对不足,且相关研究大多停留在生化指标检测,涉及的分子机制仍需进一步探讨。毛诃子用于肝胆疾病治疗是其在多民族医药中的共性临床经验,而其对于病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝炎及酒精性肝炎等现代常见肝病是否具有治疗效果有待药效学评价与验证。同时,毛诃子保肝药效物质基础仍有待阐明。此外,毛诃子提取物中除含有没食子酸等酚酸类成分外,仍存在多糖等大分子物质,该类成分的药理作用也有待于深入研究。考虑到毛诃子不同化学成分的体内药动学过程差异、其代谢路径、代谢产物及相互作用仍需深入探讨。毛诃子现行的各级质量控制标准不完善、相关基础研究仍旧薄弱,有待进一步基于活性成分发现开展系统的质量评价体系的构建。

本文在系统综述毛诃子化学成分、现代药理作用和质量控制相关研究现状的基础上,以 Q-Marker 新概念为理论指导,从毛诃子的传统药性、传统功效、化学成分可测性、药动学多个角度对毛诃子潜在 Q-Marker 进行预测分析,表明毛诃子中的酚酸类、黄酮类、三萜类化合物是其发挥临床疗效的活性显著化合物,而没食子酸、鞣花酸、柯里拉京、没食子甲酯、诃子鞣酸、单宁酸、奎宁酸、6-姜酚、儿茶素等化合物均可以作为毛诃子的 Q-Marker 候选物。为保障毛诃子的质量控制和相关成方制剂的临床疗效,未来可对以上成分与毛诃子的功效关联进行深入阐释,以建立合理科学的质量评价体系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第二十卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1984: 11.
- [2] 陈文静, 梁文仪, 李师, 等. 基于 HPLC-MSⁿ 和化学计

- 量学的指纹图谱在毛诃子鞣质部位质量评价中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(7): 1228-1233.
- [3] 陈明. “法出波斯”: “三勒浆”源流考 [J]. 历史研究, 2012(1): 4-23.
- [4] Ahmed S, Ding X T, Sharma A. Exploring scientific validation of *Triphala Rasayana* in ayurveda as a source of rejuvenation for contemporary healthcare: An update [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 273: 113829.
- [5] 杨崇仁, 张颖君. 古代印度三果浆的传入及其影响 [J]. 广西植物, 2021, 41(3): 334-339.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 75.
- [7] 顾健. 中国藏药 [M]. 北京: 民族出版社, 2016: 62.
- [8] 李师. 藏药毛诃子化学成分及体外抗癌活性的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [9] 周坤, 简平, 梁文仪, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析藏药诃子与毛诃子化学成分 [J]. 质谱学报, 2020, 41(3): 254-267.
- [10] Gupta A, Kumar R, Bhattacharyya P, et al. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. (Bahera) in health and disease: A systematic and comprehensive review [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153278.
- [11] 马定乾, 陈平, 华杰, 等. RP-HPLC 检测不同 pH 条件下毛诃子中单宁酸等 4 种多酚化合物含量变化 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(10): 72-75.
- [12] 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.
- [13] Rached W, Bennaceur M, Barros L, et al. Detailed phytochemical characterization and bioactive properties of *Myrtus nivellii* Batt & Trab [J]. *Food Funct*, 2017, 8(9): 3111-3119.
- [14] 周本宏, 韦平, 兰昱, 等. 鞣花鞣质肠道代谢产物 Urolithins 的合成及其对膀胱癌 T24 细胞增殖的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 528-532.
- [15] Tiwana G, Cock I E, White A, et al. Use of specific combinations of the triphala plant component extracts to potentiate the inhibition of gastrointestinal bacterial growth [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112937.
- [16] Akter R, Khan S S, Kabir M T, et al. GC-MS-employed phytochemical characterization, synergistic antioxidant, and cytotoxic potential of *Triphala* methanol extract at non-equivalent ratios of its constituents [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(6): 103287.
- [17] 杨永康, 格桑索朗, 吴家坤. 诃子、毛诃子和余甘子的植物分类研究和药学特性综述 [J]. 中国医学生物技术应用, 2004(1): 14-28.
- [18] 李红, 司俊玲, 董天浩, 等. 诃子油的理化性质及脂肪酸组成分析 [J]. 粮食与油脂, 2016, 29(4): 56-57.
- [19] Yadava R N. A new cardenolide from the seeds of *Terminalia bellerica* [J]. *Fitoterapia*, 2001, 72(3): 310-312.
- [20] 丁文欢, 徐海燕, 赵璐, 等. 不同来源毛诃子中金属元素的含量测定 [J]. 新疆医学, 2020, 50(6): 556-559.
- [21] Kuriakose J, Lal Raisa H, A V, et al. *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruit mitigates CCl₄ induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 327-333.
- [22] Jayesh K, Helen L R, Vysakh A, et al. Protective role of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruits against CCl₄ induced oxidative stress and liver injury in rodent model [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34(2): 155-163.
- [23] 包艳芳, 马晓艳, 郑丽芳, 等. 毛诃子提取物对小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 342-345.
- [24] Gupta A, Pandey A K. Aceclofenac-induced hepatotoxicity: An ameliorative effect of *Terminalia bellirica* fruit and ellagic acid [J]. *World J Hepatol*, 2020, 12(11): 949-964.
- [25] Gupta A, Kumar R, Ganguly R, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Terminalia bellirica* and its bioactive component ellagic acid against diclofenac induced oxidative stress and hepatotoxicity [J]. *Toxicol Rep*, 2020, 8: 44-52.
- [26] Kar A, Choudhary B K, Bandyopadhyay N G. Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 84(1): 105-108.
- [27] Sabu M C, Kuttan R. Antidiabetic and antioxidant activity of *Terminalia belerica*. Roxb [J]. *Indian J Exp Biol*, 2009, 47(4): 270-275.
- [28] Tupe R S, Sankhe N M, Shaikh S A, et al. Aqueous extract of some indigenous medicinal plants inhibits glycation at multiple stages and protects erythrocytes from oxidative damage-an *in vitro* study [J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(4): 1911-1923.
- [29] Makihaara H, Shimada T, Machida E, et al. Preventive effect of *Terminalia bellirica* on obesity and metabolic disorders in spontaneously obese type 2 diabetic model mice [J]. *J Nat Med*, 2012, 66(3): 459-467.
- [30] Makihaara H, Koike Y, Ohta M, et al. Gallic acid, the active ingredient of *Terminalia bellirica*, enhances adipocyte differentiation and adiponectin secretion [J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(7): 1137-1143.

- [31] Kasabri V, Flatt P R, Abdel-Wahab Y H A. *Terminalia bellirica* stimulates the secretion and action of insulin and inhibits starch digestion and protein glycation *in vitro* [J]. *Br J Nutr*, 2010, 103(2): 212-217.
- [32] Latha R C R, Daisy P. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 189(1/2): 112-118.
- [33] Parmar M P, Waghela B N, Vaidya F U, *et al.* Evaluation of antimetabolic activity of herbal extracts using plant-based model systems and their cytotoxic potential against human colon carcinoma cells [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(6): 1483-1490.
- [34] Sahragard A, Alavi Z, Abolhassanzadeh Z, *et al.* Assessment of the cytotoxic activity of triphala: A semisolid traditional formulation on HepG2 cancer cell line [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6689568.
- [35] Chang Z H, Jian P, Zhang Q N, *et al.* Tannins in *Terminalia bellirica* inhibit hepatocellular carcinoma growth by regulating EGFR-signaling and tumor immunity [J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3720-3739.
- [36] Sales M S, Roy A, Antony L, *et al.* Octyl gallate and gallic acid isolated from *Terminalia bellarica* regulates normal cell cycle in human breast cancer cell lines [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1577-1584.
- [37] Patra S, Panda P K, Naik P P, *et al.* *Terminalia bellirica* extract induces anticancer activity through modulation of apoptosis and autophagy in oral squamous cell carcinoma [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 136: 111073.
- [38] Phatthalung P N, Chusri S, Voravuthikunchai S P. Thai ethnomedicinal plants as resistant modifying agents for combating *Acinetobacter baumannii* infections [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 56.
- [39] Dharmaratne M P J, Manoraj A, Thevanesam V, *et al.* *Terminalia bellirica* fruit extracts: *In-vitro* antibacterial activity against selected multidrug-resistant bacteria, radical scavenging activity and cytotoxicity study on BHK-21 cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 325.
- [40] 吴晶, 王亮, 潘兰, 等. 122味维吾尔药体外抗真菌作用 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(5): 554-562.
- [41] Gautam A K, Avasthi S, Sharma A, *et al.* Antifungal potential of triphala churna ingredients against *Aspergillus* species associated with them during storage [J]. *Pak J Biol Sci*, 2012, 15(5): 244-249.
- [42] 秦向菁. 抗乙型肝炎病毒藏药及活性部位的研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2004.
- [43] Panya A, Jantakee K, Punwong S, *et al.* Triphala in traditional ayurvedic medicine inhibits dengue virus infection in Huh7 hepatoma cells [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(12): 1236.
- [44] 包艳芳. 藏药提取物抗氧化活性和保肝活性的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [45] 项朋志, 余洪, 刘琼, 等. 藏药大三果抗氧化活性研究 [J]. 化学与生物工程, 2013, 30(11): 27-30.
- [46] Chen Y X, Zhou G, Ma B X, *et al.* Active constituent in the ethyl acetate extract fraction of *Terminalia bellirica* fruit exhibits antioxidation, antifibrosis, and proapoptosis capabilities *in vitro* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5176090.
- [47] Chalise J P, Acharya K, Gurung N, *et al.* Antioxidant activity and polyphenol content in edible wild fruits from Nepal [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2010, 61(4): 425-432.
- [48] Wetchakul P, Goon J A, Adekoya A E, *et al.* Traditional tonifying polyherbal infusion, *Jatu-Phala-Tiga*, exerts antioxidant activities and extends lifespan of *Caenorhabditis elegans* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 209.
- [49] 杨涛, 史超, 艾尼娃尔·艾克木, 等. 毛诃子提取物对高原肺动脉高压大鼠心脏的保护作用 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(8): 1058-1062.
- [50] Chaudhary R, Singh R, Verma R, *et al.* Investigation on protective effect of *Terminalia bellirica* (Roxb.) against drugs induced cardiotoxicity in wistar albino rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113080.
- [51] Jayesh K, Helen L R, Vysakh A, *et al.* Ethyl acetate fraction of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruits inhibits proinflammatory mediators via down regulating nuclear factor- κ B in LPS stimulated Raw264.7 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1654-1660.
- [52] Jayesh K, Karishma R, Vysakh A, *et al.* *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruit exerts anti-inflammatory effect via regulating arachidonic acid pathway and pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 265-274.
- [53] Tanaka M, Kishimoto Y, Saita E M, *et al.* *Terminalia bellirica* extract inhibits low-density lipoprotein oxidation and macrophage inflammatory response *in vitro* [J]. *Antioxidants*, 2016, 5(2): 20.
- [54] Tanaka M, Kishimoto Y, Sasaki M, *et al.* *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. extract and Gallic acid attenuate LPS-induced inflammation and oxidative stress via MAPK/NF- κ B and Akt/AMPK/Nrf2 pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9364364.

- [55] 李军宝. 藏药毛诃子联合头孢呋辛治疗支气管炎的临床疗效 [J]. 中国民族医药杂志, 2022, 28(1): 10-11.
- [56] 热甫哈提·赛买提. 诃子膏数据挖掘研究及其核心药对正常大鼠肝脏能量代谢相关因子的影响 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019.
- [57] 张吉仲, 杨学军. 藏药毛诃子的归经实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1502-1503.
- [58] 张吉仲. 藏药余甘子、诃子和毛诃子对实验动物脏器 cAMP、cGMP 含量的影响 [J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(6): 53-55.
- [59] Alikhani Pour M, Sardari S, Eslamifar A, et al. Cheminformatics-based anticoagulant study of traditionally used medicinal plants [J]. *Iran Biomed J*, 2017, 21(6): 400-405.
- [60] Chaudhary S K, Mukherjee P K, Nema N K, et al. ACE inhibiton activity of standardized extract and fractions of *Terminalia bellerica* [J]. *Orient Pharm Exp Med*, 2012, 12(4): 273-277.
- [61] 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 bellerica* [J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(Suppl 7): S120-S126.
- [62] Saraphanchotiwithaya A, Sripalakit P, Ingkaninan K. Effects of *Terminalia bellerica* Roxb. methanolic extract on mouse immune response *in vitro* [J]. *Maejo Int J Sci Tech*, 2008, 2(2): 400-407.
- [63] Kaur S, Jaggi R K. Antinociceptive activity of chronic administration of different extracts of *Terminalia bellerica* Roxb. and *Terminalia chebula* Retz. fruits [J]. *Indian J Exp Biol*, 2010, 48(9): 925-930.
- [64] Dhingra D, Valecha R. Evaluation of antidepressant-like activity of aqueous and ethanolic extracts of *Terminalia bellirica* Roxb. fruits in mice [J]. *Indian J Exp Biol*, 2007, 45(7): 610-616.
- [65] Sireeratawong S, Jaijoy K, Panunto W, et al. Acute and chronic toxicity studies of the water extract from dried fruits of *Terminalia bellerica* (Gaertn.) Roxb. in sparguedawley rats [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2012, 10(2): 223-231.
- [66] Jayesh K, Helen L R, Vysakh A, et al. *In vivo* toxicity evaluation of aqueous acetone extract of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb. fruit [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, 86: 349-355.
- [67] 中国药典 [S]. 一部. 2005: 50.
- [68] 中国药典 [S]. 一部. 2010: 68.
- [69] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准 [M]. 重庆: 重庆市食品药品监督管理局, 2006: 227-228.
- [70] 甘肃省食品药品监督管理局. 甘肃省中药炮制规范 [M]. 兰州: 甘肃文化出版社, 2009: 128.
- [71] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药饮片炮制规范 [M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2020: 77.
- [72] 陈文静, 梁文仪, 李师, 等. 基于指纹图谱分析和多成分同时定量的藏药毛诃子质量评价研究 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1210-1215.
- [73] 黄宽, 付鹏, 林艾和, 等. HPLC 法同时测定毛诃子中 5 种鞣质类成分的含量 [J]. 中国药师, 2021, 24(3): 607-609.
- [74] 都格爾, 麻春杰, 蔡秋杰, 等. 诃子、西青果和毛诃子红外指纹图谱鉴别研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 661-664.
- [75] 泽巴措. 薄层色谱鉴别在藏药材毛诃子质量分析中的应用 [J]. 心理月刊, 2018, 13(9): 98.
- [76] 林锦锋, 池少玲, 陈峰. 毛诃子进口药材质量标准研究 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1591-1593.
- [77] 黄耀广, 陈小雪, 陈秀英. 诃子、西青果和毛诃子的含量比较研究 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(2): 154-157.
- [78] 李雪冬, 潘烨华, 田雨闪, 等. 余甘子的本草考证及其现代研究中若干问题的探讨 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5873-5883.
- [79] 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.
- [80] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
- [81] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, et al. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [82] 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.
- [83] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, et al. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [84] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [85] 曹煌, 张静雅, 龚苏晓, 等. 中药酸味的药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3617-3622.
- [86] 梁正, 徐强, 张倩, 等. 五倍子化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5908-5919.
- [87] 周祥, 潘红烨, 许照, 等. 基于转基因血管荧光斑马鱼的芦丁、甘草酸、汉防己甲素、葛根素、柚皮素、鞣花酸、黄芩苷、大黄素、穿心莲内酯、苦参碱促血管新生活性初探 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(6): 1052-1059.
- [88] 龚普阳, 戚进, 余伯阳. 基于中药传统功效的现代药效物

- 质基础研究是原创性研究的源泉 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(9): 1413-1418.
- [89] 唐杰. 没食子酸及其酯类衍生物的抗氧化机理研究: 分子模拟与实验 [D]. 北京: 北京化工大学, 2021.
- [90] Nakanishi T, Mukai K, Yumoto H, *et al.* Anti-inflammatory effect of catechin on cultured human dental pulp cells affected by bacteria-derived factors [J]. *Eur J Oral Sci*, 2010, 118(2): 145-150.
- [91] Murugesan A, Holmstedt S, Brown K C, *et al.* Design and synthesis of novel quinic acid derivatives: *In vitro* cytotoxicity and anticancer effect on glioblastoma [J]. *Future Med Chem*, 2020, 12(21): 1891-1910.
- [92] de Lima R M T, Dos Reis A C, de Menezes A P M, *et al.* Protective and therapeutic potential of ginger (*Zingiber officinale*) extract and [6]-gingerol in cancer: A comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 1885-1907.
- [93] Govea-Salas M, Rivas-Estilla A M, Rodríguez-Herrera R, *et al.* Gallic acid decreases hepatitis C virus expression through its antioxidant capacity [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(2): 619-624.
- [94] García-Niño W R, Zazueta C. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 97: 84-103.
- [95] Reddy B U, Mullick R, Kumar A, *et al.* A natural small molecule inhibitor corilagin blocks HCV replication and modulates oxidative stress to reduce liver damage [J]. *Antiviral Res*, 2018, 150: 47-59.
- [96] Chuang H Y, Ng L T, Lin L T, *et al.* Hydrolysable tannins of tropical almond show antifibrotic effects in TGF- β 1-induced hepatic stellate cells [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(15): 2777-2784.
- [97] 王赛, 谢逸轩, 田硕, 等. 中药组分-药性-药效关系探讨 [J]. 中药药理与临床, 2022, doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.20220301.001.
- [98] 李师, 梁文仪, 梁林金, 等. 藏药毛诃子水溶性化学成分研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9): 1622-1626.

[责任编辑 崔艳丽]