

诃子化学成分、药理作用机制、质量控制及炮制研究进展

李华爽，刘永建，杨洪柳，刘永刚*

北京中医药大学，北京 100000

摘要：通过查阅近几年国内外文献，对诃子的化学成分、药理作用及机制、质量控制和炮制研究进展进行综述。诃子内所含化学成分丰富多样，其中含鞣质、酚酸、三萜类成分居多。现代中药药理学研究表明具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤等多种药理作用。本文系统阐述了诃子的化学成分、药理作用及机制、质量标准、炮制研究以及其自身安全性，为临床科学合理用药和进一步对诃子的深入开发应用提供理论依据。

关键词：诃子；有效化学成分；药理作用；作用机制；安全性；质量评价

中图分类号：R932 **文献标识码：**A

Advances in studies on chemical constituents, pharmacological mechanism, quality control and processing of *Terminalia chebula* Retz.

LI Hua-shuang, LIU Yong-jian, YANG Hong-liu, LIU Yong-gang*

Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100000, China

Abstract:Based on domestic and foreign literatures in recent years, this paper systematically gave a review on the advance of studies for chemical composition, pharmacological action and mechanism, quality control and processing of *T. chebula*. The main chemical components of *T. chebula* include tannins, phenolic acids and triterpenoids. Modern pharmacological studies have shown that *T. chebula* extract has many pharmacological activities, such as anti-microbial, detoxification, anti-cancer, anti-oxidation, protecting the brain, liver and gastrointestinal mucosa, detoxify aconite. In this paper, the chemical composition, pharmacological action and mechanism, quality standard, processing research and its own safety of *T. chebula* are systematically described, providing theoretical basis for scientific and rational use of *T. chebula* and further development and application of *T. chebula*.

Key words: *Terminalia chebula*; effective chemical composition; pharmacological action; mechanism of action; security; quality evaluation.

植物诃子 (*Terminalia chebular* Retz.) 属于使君子科榄仁树属乔木，其干燥成熟果实是中药材诃子 (*chebulae fructus*) 的基源。中药材诃子味苦、酸、涩，性平，归肺、大肠经，具有涩肠止泻、敛肺止咳的功效，用于久泻久痢/便血脱肛、肺虚喘咳、久嗽不止、咽痛音哑，在我国民间用药极其广泛，在藏药中甚至被视为“药中之王”，可用于多种疾病的治疗^[1]。诃子含有多种多样的化学成分，主要含有酚酸类，鞣质类，三萜类成分，如没食子酸 (gallic acid)、诃子酸 (chebulinic acid)、阿江榄仁素 (arjuginin) 等^[2]。现代药理学研究发现，诃子提取物如诃子水提液及其所含部分单一成分都表现出抗菌，抗氧化，抗肿瘤，抗炎，减毒解毒，镇痛，强心，保肝，降血糖，抑制胃排空和小肠推动，促进血管新生，保护脑和肝

脏等生物活性^[3-5]。对诃子的研究，除了关注其药理性质外，诃子的炮制、临床安全性和质量问题也需要了解。因此本文还对诃子的炮制相关、自身毒性和质量评价研究进行了阐述。

1 本草考证

诃子（也名诃黎勒、诃黎）始载于《新修本草》“树似木粽，花白，子形似梔子，青黄色，皮肉相着”，清代《本草备药》用为正名^[6]。有关原植物和药材的记载始见于晋代嵇含所撰《南方草木状》。《唐本草》开始著录于“木下品”，称“生交、爱州”，“交州、爱州唐时乃安南都护府今越南境内”。宋《图经本草》谓“今岭南皆有，而广州最盛”。至明刘文泰《本草品汇精要》已云“广州最胜，波斯舶上良”^[7]。

《中国药典》^[8]载**中药材**诃子别名诃黎勒、诃黎、随风子，为使君子科诃子采摘晒干的果实。味苦、酸，性平，归肺、大肠经。具有敛肺涩肠，降火利咽功效，主治久泻久痢，久嗽不止，咽痛音哑，便血脱肛，肺虚喘咳。3~9 g 煎汤或入丸、散。

2 主要化学成分

从诃子中分离出的化学成分根据其结构主要分为三种：酚酸、鞣质、三萜类^[9]。查阅近十年文献统计从诃子中分离出 23 种酚酸、38 种单宁、14 种三萜类成分。

2.1 酚酸

酚酸类成分根据其所含羟基数目分为单羟基苯甲酸，双羟基苯甲酸以及三羟基苯甲酸。诃子中存在三羟基苯甲酸（**1~9**、**12**、**13**）、二羟基苯甲酸（**10**、**11**）。Zhang 等^[10]在诃子果实中分离出了没食子酸（**1**）、没食子酸乙酯（**2**）、莽草酸（**3**）。Yang^[11]使用临沧产干诃子进行分离得到没食子酸甲酯（**4**）。Yang 等^[12]从诃子果实的乙醇提取物中分离首次得到了诃子次酸三乙酯（**5**）。Lee 等^[13]得到诃黎勒酸（**6**）、诃子林鞣酸（**7**）。Manosroi 等^[14]分离得到 punicalagin（**8**）、terchebulin（**9**），具体结构如图 1。另有 Li 等^[15]提取出咖啡酰酒石酸（**10**）、2,4-二羟基苯甲酸（**11**）、间-没食子酰（**12**）、柯里拉京（**13**）。Kim 等^[16]从诃子中获得没食子酸甲酯（**14**）、4-*O*-galloyl shikimic acid（**15**）、5-*O*-galloyl shikimic acid（**16**）、双没食子酸（**17**）、诃子次酸（**18**）、11-诃子裂酸甲酯（**19**）、13-诃子裂酸甲酯（**20**）、短叶苏木酚酸（**21**）、鞣花酸（**22**）、eschweilenol C（**23**），具体结构见图 1。

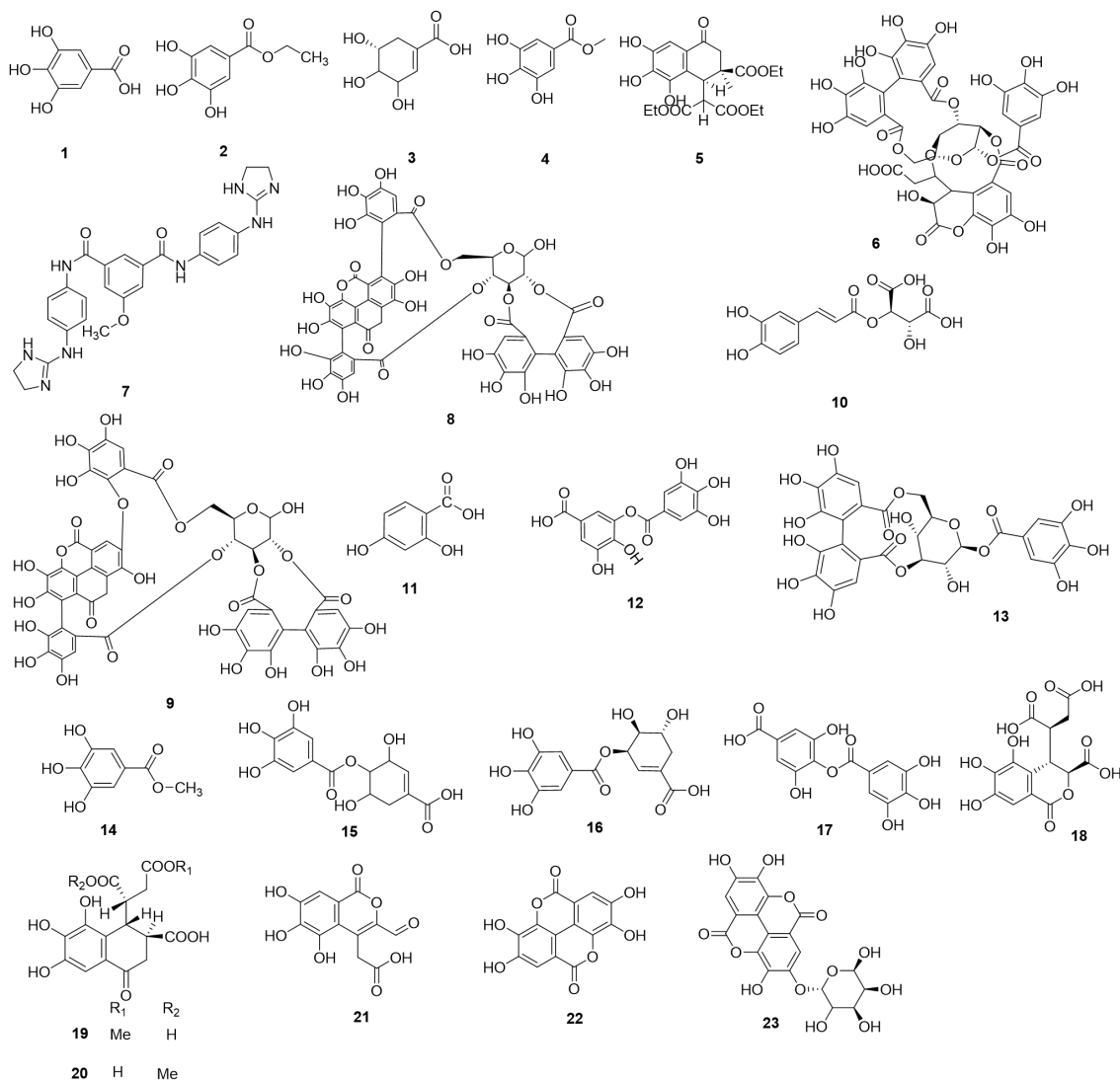


图 1 化合物 1~23 的化学结构

Fig.1 The chemical structures of compound 1-23

2.2 鞣质

鞣质是一种多元酚类化合物，分为可水解鞣质和缩合鞣质。诃子鞣质为可水解鞣质，以没食子鞣质和鞣花鞣质为主。有研究从诃子中分离出 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -*D*-glucopyranose (24)^[13]、1,3,6-tri-*O*-galloyl- β -*D*-glucopyranose (25)^[14]、1-*O*-Galloyl-2-4-chebuloyl- β -*D*-glucopyranose (26)^[17]、1,2,6-tri-*O*-galloyl-beta-*D*-glucopyranose (27)^[18]。Li 等^[15]验证诃子中存在金缕梅单宁 (28)、没食子单宁 (45)、 α -*D*-glucopyranose,1,2,3,4-tetrakis (29)。Kim 等^[16]从诃子中获得 48 种单宁 (30~44、46~61)，详细信息见表 1。

表 1 诃子中的鞣质成分

Table 1 Tannins of *T. chebula*

序号 No.	化合物名称 Compound name	鞣质类型 Tannins type	文献 Ref.
24	1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucopyranose	没食子鞣质	13
25	1,3,6-Tri- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucopyranose	没食子鞣质	14
26	1- <i>O</i> -Galloyl-2-4-chebuloyl- β - <i>D</i> -glucopyranose	没食子鞣质	17
27	1,2,6-Tri- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucopyranose	没食子鞣质	18
28	金缕梅单宁 Hamamelitannin	没食子鞣质	15
29	α - <i>D</i> -Glucopyranose,1,2,3,4-tetrakis	没食子鞣质	15
30	1,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
31	1,6-Di- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
32	3,6-Di- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
33	3,4,6-Tri- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
34	1,2,3,6-Tetra- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
35	Phyllanemblinin E	没食子鞣质	16
36	1'- <i>O</i> -Methyl neochebularin	没食子鞣质	16
37	1'- <i>O</i> -Methyl neochebulinate	没食子鞣质	16
38	Dimethyl neochebulinate	没食子鞣质	16
39	Phyllanemblinin F	没食子鞣质	16
40	诃子宁 Chebularin	没食子鞣质	16
41	2- <i>O</i> -Cinnamoyl-1,6-Di- <i>O</i> -galloyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
42	1,2-Di- <i>O</i> -galloyl-6- <i>O</i> -cinnamoyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
43	1,2,3-Tri- <i>O</i> -galloyl-6- <i>O</i> -cinnamoyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16
44	1,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -galloyl-2- <i>O</i> -cinnamoyl- β - <i>D</i> -glucose	没食子鞣质	16

45	没食子单宁 Eugeniiin	鞣花鞣质	15
46	Tercatain	鞣花鞣质	16
47	Gemin D	鞣花鞣质	16
48	Telimagrandin I	鞣花鞣质	16
49	Punicacortein C	鞣花鞣质	16
50	Punicacortein D	鞣花鞣质	16
51	安石榴苷 Punicalagin	鞣花鞣质	16
52	Terflavin A	鞣花鞣质	16
53	柯里拉京 Corilagin	鞣花鞣质	16
54	新诃黎勒酸 Neochebulagic acid	鞣花鞣质	16
55	6'-O-Methyl neochebulagate	鞣花鞣质	16
56	Dimethyl neochebulagate	鞣花鞣质	16
57	Dimethyl 4'-epi-neochebulagate	鞣花鞣质	16
58	Methyl chebulagate	鞣花鞣质	16
59	4-O-(4"-O-Galloyl- α -L-rhamnopyranosyl)ellagic acid	鞣花鞣质	16
60	4-O-(3",4"-Di-O-galloyl- α -L-rhamnopyranosyl)ellagic acid	鞣花鞣质	16
61	4-O-(2",4"-Di-O-galloyl- α -L-rhamnopyranosyl)ellagic acid	鞣花鞣质	16

2.3 三萜

诃子中的三萜类成分主要为五环三萜以及其苷类成分。Lu 等^[19]将诃子的乙醚部位硅胶柱层析得到了 2α , 3β , 19α -三羟基-齐墩果-12-烯-29-羧酸 (**62**)、 2α , 3β , 19α , 23-四羟基-齐墩果-12-烯-28-羧酸 (**63**)、 2α , 3β , 23-三羟基-齐墩果-12-烯-28-羧酸 (**64**)、齐墩果-12-烯- 2α , 3β , 19α , 28-五醇 (**65**)命名为诃五醇。Yang 等^[12]提取出阿江榄仁酸(**66**)、arjunglucoside I (**67**)。Kim 等^[16]从诃子中获得 quercotriterpenoside I (**68**)、terminolic acid (**69**)、23-galloyl

arjunolic acid (70)、arjunetin (24-deoxy sericoside)(71)、23-galloylarjunolic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester (72)、arjunic acid (73)、arjunglucoside II (74)、pinfaenoic acid 28-O-β-D-glucopyranosyl ester (75)，具体结构见图2。

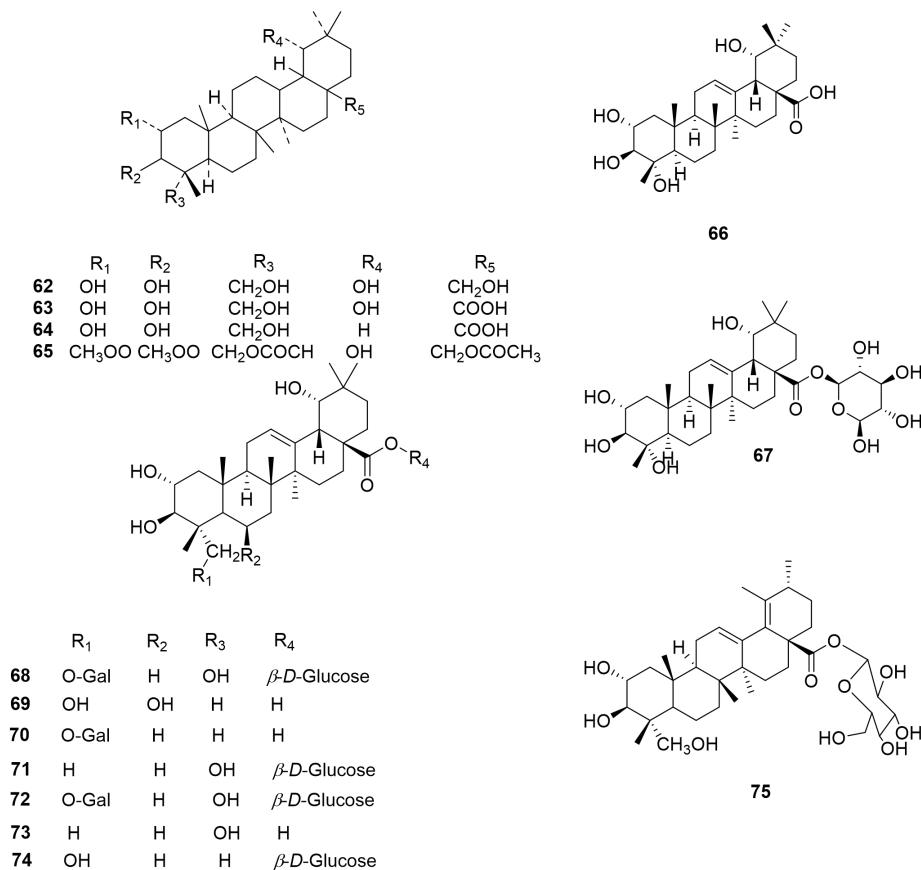


图2 化合物 62~74 的化学结构

Fig.2 The chemical structures of compound 62-74

2.4 其他

除上述化合物之外，诃子中还含有其他化合物如原儿茶酚、莽草酸、莽草酸甲酯^[11]、chebuloside II、chebuloside I^[20]等萜类成分。

3 质量评价检测

诃子中含有多种成分，但往往仅有几种主要成分的含量是进行诃子质量检测的标准基础。He 等^[21]依据诃子抑菌活性实验、鞣质成分分离鉴定、HPLC-DAD 分析以及理化性质鉴定，建立诃子总鞣质的含量测定新方法，对中药总有效部位进行较为准确的含量测定。其分为 HPLC 诃子鞣质含量的测定和分光光度法诃子鞣质测定。同样 Liang 等^[22]也建立了可见分光光度法测定诃子药材总鞣质含量及 HPLC 同时测定 12 个不同批次诃子药材中没食子酸、安

石榴昔 A、没食子甲酯、安石榴昔 B、柯里拉京、五没食子酰葡萄糖和鞣花酸 7 种成分含量的测定方法，其中首次同时在诃子中测定了安石榴昔 A、没食子酸甲酯、安石榴昔 B 三种成分。Luo^[23]使用近红外光谱分析技术结合近红外光谱结合最小偏二乘法 (partial least square regression, PLS) 建立了诃子中没食子酸含量分析模型，证实了利用近红外 PLS 建模直接测定诃子中没食子酸的含量是可行的为诃子的质量标准检测提供了更详细的标准。为测定不同产地诃子中鞣质类有效成分的含量，Zhang 等^[24]使用高效液相法分别测定了不同产地的没食子酸、诃子次酸、柯里拉京、没食子酸乙酯、诃子鞣酸、鞣花酸和五没食子酰葡萄糖，测定结果显示诃子产地中当属海南、广西、广东和新疆几个产地的七种鞣质类有效成分总含量较高。Wang 等^[25]建立诃子 HPLC 指纹图谱，并结合主成分分析同时对诃子主要七个成分即没食子酸、没食子酸乙酯、柯里拉京、柯黎勒酸、鞣花酸、五没食子酰基葡萄糖、诃子酸进行含量测定。其中五没食子酰基葡萄糖为一分子葡萄糖的 1、2、3、4、6 位分别连接一分子没食子酸。这七种成分既是对诃子中的代表性化合物又是诃子的质量标志物。Zha 等^[26]同样使用 HPLC 结合比色法进行诃子的质量控制结果诃子的总鞣质含量达到 20.6%，生成对照指纹图谱与各图谱相似度 ≥ 0.94 ，更快速方便全面地评价诃子质量。Ding 等^[27]采用 RP-HPLC 方法研究了不同基源的诃子中主要的三种可水解鞣质，证明单宁酸和诃子酸含量明显与诃子的质量特性有关。

4 药理作用及作用机制

中药材诃子具有敛肺涩肠，降火利咽功效，常用于治疗久泻久痢，久嗽不止，咽痛音哑，便血脱肛，肺虚喘咳等症。目前诃子研究药理作用有抗菌、抗氧化、抗肿瘤抗癌细胞、保护肠黏膜促进肠胃消化、保护心脑血管系统修复脑缺血再灌注损伤、抗肾间质纤维化、对类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎等作用。

4.1 抗菌作用

诃子早有研究表明具有光谱抗菌作用。为进一步的研究抗菌情况和原理，Wang 等^[28]研究证明诃子提取物对四种菌的抑制作用大小顺序为：金黄色葡萄球菌、白色念珠菌 $>$ 大肠杆菌 $>$ 黑曲霉，且金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的最小抑菌浓度为 0.005 g/mL，大肠杆菌的最小抑菌浓度为 0.05 g/mL。其中关于对金黄色葡萄球菌的抑制，Li 等^[29]表明诃子水提物对浮游态金葡菌有良好抑制效果；表明诃子对生物被膜态金葡菌仍有较好的抑制效果。He 等^[21]则首次发现了以诃子酸为主要成分的鞣质具有较强的抑菌活性。Wu 等^[30]使用试管药基法评价诃子对限制性马拉色菌 (*Malassezia restricta*) 的体外抗菌作用，且首次建立了 *M. restricta* 豚鼠感染模型基础是评价诃子水提物的体内抗 *M. restricta* 的作用，表明诃子水提物粉末对

M.restricta 有很好的抑菌活性。此外诃子在龋齿治疗中具有抗菌活性。研究表明使用诃子的变形链球菌微生物活性明显降低，PH 值明显增加，具有明显的抗致皱作用^[31]。Rekha 等^[31]研究表明酚类化合物的抗氧化性能归因于其吸收自由基和中和自由基的能力。文献支持多酚的抗菌作用是有效的抗龋化合物，与微生物膜蛋白相互作用，抑制细菌细胞粘附在牙齿表面。它还抑制糖基转移酶和淀粉酶，这是一种从食物中提取的酸，会破坏牙釉质，并通过与有机基质的相互作用抑制牙齿脱矿。由于常用的抗口腔病原体漱口水对口腔有不良影响，诃子水提取物减少了微生物数量，被证明是一种有效的抗龋齿剂^[32]。

4.2 抗氧化作用

研究表明诃子在我国卫生部公布的 114 种可用于保健食品的原料中抗氧化活性高居第一。为研究诃子提取物抗氧化具体方式，Saleem 等^[33]进行测试得到结果即对于诃子素来说，其对脂质过氧化的抑制作用是非常强的，其抑制脂质过氧化和超氧化物的形成，因此对自由基的抑制作用比清除自由基的作用更显著。Liang 等^[34]研究表明诃子不同部位具有一定的抗氧化活性。果实的抗氧化活性各不相同，其中乙酸乙酯部分的抗氧化活性最好。诃子的抗氧化机制有清除自由基、影响脂质过氧化过程等多个角度调整氧化过程的能力。酚类化合物的存在可能是其抗氧化能力最强的原因^[35]。

4.3 抗肿瘤作用

没食子酸是一种天然存在的多酚，在各种体内核体外研究中，没食子酸通过抗氧化、抗突变、细胞毒性发挥抗癌活性，是多种芳香族碳氢化合物致突变性的强力抑制剂^[2]。Saleem 等^[33]使用 70%的诃子提取物研究了对几种肿瘤细胞即人类（MCF-7）、小鼠（S115）乳腺癌细胞系、人类骨肉瘤细胞系（HOS-1）、人类前列腺细胞系（PC-3）和非致瘤性永生化人前列腺细胞系（PNT1A）的影响，研究表明在较低浓度的诃子提取物下会诱导细胞凋亡，在较高浓度下，坏死则是细胞死亡的主要机制。其中主要成分为诃子酸、没食子酸、没食子酸乙酯、木犀草素和单宁酸，且诃子酸>单宁酸>鞣花酸是最抑制肿瘤细胞生长的酚类物质。在 Wang^[37]的研究中发现水相 *T. chebula extract* (TE) 可以抑制肺癌细胞系的生长，并引起细胞形态的改变。且 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5diphenyl-2H-tetrazolium bromide 试验结果表明，TE 对癌细胞活性的抑制具有时间和剂量依赖性。抗癌药物诱导的细胞凋亡涉及了两种主要途径，其中一条途径是死亡受体途径，另一条是线粒体途径。在线粒体途径中，Bcl-2 家族成员，包括抗凋亡 Bcl-2 和 Bcl-xL 以及促凋亡 Bax 蛋白，在不同情况下负责调节凋亡。TE 诱导 Bcl-2、Bcl-xL 表达减少，Bax 表达增加。因此，TE 可促进 A549 细胞凋亡。Wang 研究了 TE 组分 4 (0~500 μg/mL) 诱导人类肺癌 (A549) 细胞凋亡的机制，表明 TE 组分 4

具有抗增殖活性。Zhang 等^[38]表明, 细胞死亡的线粒体途径, 其中细胞凋亡在线粒体外膜透化、细胞色素 c 的释放和胞质蛋白 APAF-1 凋亡小体介导的 caspases (在非凋亡细胞的胞浆中以非活性单体存在细胞) 激活后进行, 代表了脊椎动物生理性细胞凋亡的主要途径。这一途径参与了线粒体外膜的通透性, 促进细胞色素 c 释放到细胞质中。caspase-9 以依赖于细胞色素 c 和 dATP 的方式与 APAF-1 结合, 并在这种情况下被激活。激活的 caspase-9 依次切割并激活 caspase-3、caspase-9 的活性位点突变体可在体内阻断 caspase-3 的活化和细胞凋亡^[39]。Wang 等^[37]研究结果清楚地表明, TE 组分 4 增加了 caspase-3 的激活, 诱导 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 裂解, 并促进细胞色素 c 释放到细胞质中。此外, PI-Annexin-V 染色和 western blot 分析证实 A549 细胞凋亡受 caspase-3 调控, caspase 激活可能是 TE 组分 4 诱导细胞凋亡的主要机制之一。

诃子酸一方面能通过 p27 蛋白[G₁/S 期限制点的关键复合物细胞周期蛋白 (eyelin) E 和周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin dependent kinase2, CDK2), 即 E-CDK2 的负调节剂]诱导 G₁ 期停滞, 另一方面通过下调核转录因子 p65 (nuclear transcription factor- κ B P65, NF- κ B P65) 的表达以及通过抑制核因子- κ B 的抑制蛋白 α (inhibitory protein alpha of NF- κ B, I κ B α) 的降解抑制 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 核转位, 从而影响一些参与视网膜母细胞瘤细胞 Y79 增值基因的表达, 最终抑制 Y79 细胞增殖^[36]。Jian^[40]研究表明诃子纳米结构脂质载体可以激活细胞凋亡因子来增加细胞凋亡, 也可以通过抑制酪氨酸酶活性抑制黑色素瘤细胞增殖。Das 等^[41]评估蛋白表达和网络得到诃子提取物处理 Jurkat (an immortalized T lymphocyte cell line) 细胞后, β -微管蛋白、环指和含 1 的 CHY 锌指结构域以及胰岛素样生长因子 1 受体激酶的表达均显著下调的结果。诃子提取物显著抑制 Jurkat 细胞的核因子- κ B 活性, 影响 Jurkat 细胞的蛋白质组学特征, 因此阐明诃子提取物依赖 Jurkat 细胞作用的分子机制。Zhao^[42]研究了诃子作为骨肉瘤细胞的抗增生性药物的作用机制, 诃子处理人骨肉瘤细胞 MG-63 细胞后, 细胞凋亡率上升, MG-63 细胞中 PARP 水平明显升高, 末端上调了 CRT (Calreticulin) mRNA 和蛋白质的表达。

4.4 保护肠黏膜损伤及促进肠道消化作用

Zhang^[43]研究表明诃子提取物能显著缓解脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 造成的小鼠腹泻症状且发现加入诃子提取液后的小鼠出现水肿、出血、肠绒毛损伤都远小于 LPS 组。即说明诃子提取物能显著减轻腹腔注射 LPS 引起的肠道损伤。Mard 等^[44]研究诃子水提物 (ATC) 在体内外的药理作用记录大鼠回肠末片自发性运动频率和收缩力可知诃子水提物可以用来促进肠道蠕动缓解便秘。ATC 可显著增加回肠运动频率和收缩张力 ($P < 0.05$)。维

拉帕米预处理后抑制 ATC 诱导的反应,且 ATC 活性不受阿托品、六甲铵和消炎痛的影响。ATC 可显著增加粪数和粪含水量($P<0.05$), 呈剂量依赖性, 得到结论:ATC 对回肠收缩频率和张力的兴奋作用可能是通过 Ca^{2+} 通道激活介导的。

4.5 保护脑缺血再灌注损伤的作用

在藏医中诃子属“补隆养血”, 缺血性脑病为“隆血两虚”属“脉瘫”, 可用诃子来治疗并养血补隆。基于此机制, Ren 等^[45]研究证实了诃子提取物可以提高脑缺血再灌注损伤模型大鼠外周血内皮祖细胞 (EPCs) 水平、神经功能学评分和脑组织梗死区域微血管密度 (MVD), 减小其脑梗死体积, 对其缺血再灌注损伤有一定保护作用; 其机制可能与上调血管新生相关因子 (VEGF、VEGFR-2、NO) 的表达有关。Gaire 等^[46]研究诃子果实对脑血管水肿有很强的抑制作用, 以及对炎症性趋化因子 IL-849、NF- κ B (细胞炎症的媒介) 有很强的抑制作用。这表明它可以防止中风后通过激活的小胶质细胞分泌炎症介质, 表明诃子能作为潜在治疗脑缺血损伤及相关疾病的中药材。Ren 等^[47]进行实验表明诃子提取物能改善模型组 (ischemic-reperfusion, I/R) 后神经功能学评分及降低脑梗死体积、增加 I/R 组后外周血 EPCs 水平、减轻 I/R 组大鼠脑组织病理学损伤、增加 I/R 组后脑组织梗死区域微血管密度以及增加 I/R 组后 NO、VEGF、VEGFR-2 水平的表达等作用。而大脑中动脉闭塞症诱发局灶性脑缺血急性损伤发生在缺血核心包括顶叶体感皮层和外侧部分缺血核心周围的区域即半影, 在缺血诱导数小时后发生缓慢的组织损伤。诃子提取物能保护半影区的神经细胞, 充当神经保护剂防止细胞死亡。大脑缺血后, 受损细胞肿胀, 血液渗出, 阻断吸收途径迫使液体进入脑组织, 接着是血脑屏障渗漏和组织出血^[48], 激活的小胶质细胞可以促使产生各种促炎症细胞因子如 IL-6、TNF α 、IL-1 β , 以及 IL-10、IL-4 和 TGF β 等抗炎细胞因子。

4.6 抗肾间质纤维化作用

Liu 等^[49]研究了肾间质纤维化模型小鼠和缺氧诱导的人肾小管上皮 (HK-2) 细胞发现肾脏组织 Klotho 蛋白表达水平降低, 肾脏组织成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 蛋白表达水平升高, 而诃子酸给药后可显著逆转 Klotho 蛋白表达, 同时抑制 FGF2 蛋白的表达。这表明了诃子酸的抗肾纤维化作用与 Klotho 和 FGF2 密切相关。研究发现诃子酸是通过促进 Klotho 蛋白表达, 进而抑制 FGF2 蛋白表达来发挥抗肾间质纤维化作用。

4.7 类风湿关节炎抑制作用

Liu^[50]进行类风湿性关节炎模型研究, 其研究表明诃子宁是诃子提取物中的主要活性成分之一, 且诃子宁对胶原诱导关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 诱导的大鼠和小鼠关节炎模型都有缓和治疗作用。Liu 等^[51]建立 CIA 大鼠模型来研究诃子水提取物对 CIA 模型大

鼠肠道免疫调节的影响。且以 Treg 细胞家族的细胞 (CD4、CD25) 为研究靶点观察血清及肠道组织中 CD4、CD25 水平变化的影响。结果表明诃子提取物对 CIA 大鼠血清 CD4 和 CD25 含量明显减小。Liu^[50]表明诃子提取物可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶和核因子 κ B (NF- κ B) 相关蛋白的磷酸化与核转录, 进一步抑制促炎症因子的表达, 缓解关节炎, 发挥治疗关节炎作用。

4.8 溃疡性结肠炎抑制作用

中医学认为肺与大肠在生理上相互联系, 经络上相互络属, 病理上相互影响。如肺失其肃降可导致大肠传导失司, 气机不畅, 影响血行, 引起气滞血瘀从而导致溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的反复发作^[52]。Zhang 等^[53]基于“肺与大肠相表里”理论探讨诃子对 UC 小鼠的治疗作用。结果显示诃子各剂量给药组小鼠的各项指标与模型组比较具有显著性差异且随剂量增大, 效果更明显。其原理是诃子可通过减少模型小鼠体内自由基的表达, 提高小鼠超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 下调白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 促进白细胞介素 10 (IL-10) 产生, 并一直髓过氧化物酶 (MPO) 活性以减轻肠道炎症及腹泻症状, 修复肺部的损伤, 促进肠道功能的修复, 可达到“肺肠同治”的效果。

4.9 其他药理作用

Liu 等^[3]通过分组灌胃给药结合代谢组学和生化指标测试, 研究了诃子对长期生草乌中毒致大鼠心脏毒性的保护作用, 探讨了其作用机制以及比较了不同比例配伍生草乌、诃子制草乌对生草乌所致心脏毒性和肝毒性的解毒效果, 建立了一个基于代谢组学的分析法检测候选内源性代谢物评估生草乌的毒性作用。Li 等^[54]利用诃子对草乌的解毒作用建立了一个仿生连接动力学模型来优化传统的解毒方法。其通过实验指出通过 PH 值的变化作为指导草乌加工解毒的方法并给乌头碱的含量限制 (0.011%) 对控制 NaRu-3 药丸的中毒风险非常合理。Han 等^[55]研究了不同浓度的诃子鞣酸对乌头碱所致的 H9c2 细胞毒性的减毒作用。其结果表明 20 μ mol/L 的乌头碱可造成心肌细胞内 Ca^{2+} 超载和线粒体功能障碍, 诃子鞣酸浓度越高, 对心肌细胞内 Ca^{2+} 超载和线粒体膜电位升高现象改善越明显。说明了诃子鞣酸减轻心律失常是通过抑制乌头碱引起心肌细胞 Ca^{2+} 超载来完成的。Lee 等^[36]首次证明诃子水提取物 (water extract of *Terminalia chebula*, WETC) 除了抗坏死性凋亡, 还为防止进行肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 或 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的细胞死亡模式。还发现了 WETC 的主要成分即安石榴苷和香叶苷可以通过 mTOR 蛋白复合体 1 (mTORC1) 的信号通路促进自噬通量且研究表明一定的自噬通量会作为细胞保护信号。其表明 WETC 在死亡受体 (death receptor, DR) 连接时防止细胞死亡

包括坏死性凋亡和细胞凋亡的双重机制,提出诃子可能对以异常致敏的凋亡或非凋亡信号级联反应为特征的疾病有效。Kim 等^[56]将从诃子果实中分离出的 48 种可水解单宁和 12 种多羟基三萜类衍生物,并在体内评估其对胆碱酯酶的抑制活性,其中叶兰素 F、chebularin、没食子酸阿君果酸和 arjunetin 对乙酰胆碱酯酶表现出强烈的抑制作用。其结果表明来自诃子的化合物可以作为潜在的治疗痴呆症的方法。Tian 等^[57]的研究诃子水提物对人肺癌 A549 细胞增殖的影响,结果表明诃子水提物浓度增加则对人肺癌 A549 细胞抑制率上升,同时 P53 蛋白的 mRNA 表达量上升,因此诃子提取物能诱导 A549 细胞凋亡可能与 P53 基因被激活有关。Banazadeh 等^[58]进行临床研究,发现 4 周后诃子组与对照组相比,认知障碍 (SCIP) (P 值 0.004)、阴性症状 (PANSS 子量表) (P 值 0.017) 和兴奋/活动 (PANSS 子量表) (P 值 0.003) 均显著改善。没有严重的不良反应报告。诃子能改善慢性精神分裂症患者的认知障碍。Suchalatha 等^[59]研究证实了诃子对异丙肾上腺素诱导的溶酶体膜损伤的保护作用。作用机理为异丙肾上腺素给药产生了明显的心脏损伤,并显著改变了溶酶体酶活性。研究发现,用诃子乙醇提取物预处理后,大鼠溶酶体酶的活性保持在接近正常水平即诃子提取物可稳定溶酶体膜有预防心肌损伤。Senthilkumar^[60]研究得到口服诃子提取物后大鼠血浆水平显著下降,糖蛋白(己糖,己糖胺,聚焦和唾液酸)在血浆和组织(肝和肾)正常和糖尿病大鼠显著提高。其作用机理是诃子通过刺激胰岛中幸存和剩余的 β -细胞释放更多的胰岛素来降糖。Mani 等^[61]通过小鼠行为学实验研究了诃子果实乙醇提取物的类抗抑郁和类抗焦虑共患作用及其对小鼠大脑单胺氧化酶 α (MAO-A)水平的影响。结果表明诃子的乙醇提取物对小鼠的抗抑郁和抗焦虑有作用。

5 诃子的炮制方式

蒙药和中药均为传统医药,蒙药的炮制是蒙古族文化的重要组成部分,是具有鲜明的民族特色^[62]。蒙医药学同中医不同的是,它是以“五元六味”“八性十七效”辩证论治的法则使药物性能变化的。蒙药炮制的目的有消除或降低药物毒性或副作用,保证用药安全;提高药物疗效;改变和缓和药物的性味,符合临床需要;便于制剂、调剂和利于吸收;保证药材净度,利于贮藏;改变或增强药物作用后的趋向;方便携带和服用等^[63]。传统的蒙药炮制不仅有明显的地域性和民族性,而且方法和用途多样,作用显著可靠^[64]。因此形成了与蒙古族的生活环境以及饮食习惯等密切相关的炮制方法,多用牛奶、羊乳、酸奶汁、羊脂、狼毒等进行炮制^[63]。

5.1 诃子炮制方法

诃子的炮制方式主要有烘制、煮制、去核制和生品等,也有有关文献中报道用狼毒炮制

诃子的炮制方法即将金色诃子用狼毒汤浸泡煎煮至吸收狼毒汤，再与面粉按一定比例包裹煨至变黑。Han^[65]研究了烘制、煮制、去核制和生品炮制诃子的方法，再使用现代技术进行检测发现，烘制的金色诃子所含的鞣质含量最高即烘制可以使金色诃子鞣质含量增加。此外Zhang^[66]同样研究了诃子不同炮制品中的没食子酸含量得到顺序为：面煨>麸煨>清炒~烘制>生品。且推测加热炮制能使诃子中游离没食子酸含量增加原因可能是加热和使用辅料促使没食子酸由结合态向游离态转化，但还需进一步证实。

5.2 诃子炮制辅料和辅料因素作用

Kang 等^[67]研究了**中药材**诃子重要的炮制方法即将诃子与铁屑共同炮制，原理是诃子中没食子酸的 C-3、C-4 和 C-5 位有 3 个酚羟基结构，具有较强的还原性，其实验的测定结果也证实，铁屑生品中的 Fe^{2+} 的量为 0.000 3%，炮制品中 Fe^{2+} 的量分别升高 3.07%(诃子汤煮法制铁屑)和 1.02%（诃子浸泡法制铁屑），表明诃子炮制能够将铁屑生品中的 Fe^{3+} 还原成人体易吸收的 Fe^{2+} 形式利用诃子中没食子酸等有机酸的还原性和螯合作用，只需用诃子一种辅料就实现了 Fe^{2+} 的生成（还原）、缓慢释放（螯合）、增加储存时间（抗氧化）等多个目标。关于诃子和草乌的配伍也是经典经方之一，在蒙药以及藏药临床中，诃子常与草乌炮制以减草乌毒。在多种处方中，诃子和乌头的用量都相等，在个别处方中诃子的用量大约是乌头的二分之一，可以认为诃子与乌头的配伍很大可能为利用诃子缓解乌头的毒性^[68]。此外，19 世纪《蒙药正典》^[69]中指出：“含有草乌的方剂中必须搭配诃子”。因此，草乌与诃子的配伍比例是在临床中需要关注的问题，Wang^[70]整理了近七十首藏药古方发现，诃子配伍草乌时诃子的用量通常大于草乌用量，且诃子是草乌的 1 至 6 倍不等。

6 安全性

现代研究对诃子的药理学作用多有涉及，但毒性学研究却鲜有报道。Wang 等^[71]前期通过动物实验，确定绒毛诃子的肝毒性。为了保障中药的临床安全用药，迫切需要明确诃子致肝毒性的物质基础。Wang^[72]进行诃子对大鼠小鼠模型的研究，结果表明无论是诃子或是绒毛诃子对小鼠皆有毒性且毒性较大，且毒性都危害器官是肝脏，对 ICR（Institute of Cancer Research）小鼠的肝毒性远大于 SD（Sprague Dawley）大鼠的肝毒性。查阅关于中药致使肝损伤文献^[73]发现，肝损伤的主要因素在于鞣质类化合物成分，其原理为水解型鞣质类可直接引起肝损伤，导致肝小叶中央坏死，长期大量使用会导致肝硬化；缩合鞣质无毒或毒性较小，对肝脏损伤小。Jin 等^[74]研究了诃子水煎液对小鼠毒性作用及导致小鼠肝毒性的量-时-毒关系，发现在单次较大剂量给药的诃子水煎液后会使血清中的**丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）**与**天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST）**值显著升高，肝

脏出现细胞核浓缩及细胞肿胀等现象造成急性肝损伤。

7 小结与展望

本文主要总结近年诃子的研究包括诃子主要成分包括总结 38 种鞣质、23 种酚酸、14 种三萜类成分；探索诃子质量检测相关研究，表明诃子的质量与所含几种主要成分有直接关系并建立新的检测方法；诃子中所含化合物的不同药理活性和作用机制总结，本文主要综合了诃子的经典药理作用及机制如抗菌、抗肿瘤、解草乌毒，总结了近年来诃子的新药理作用包括对脑缺血再灌注损伤、肾间质纤维化、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎等临床病症的作用及机制，还将尚在探索的药理作用进行阐述即诃子中活性物质对预防老年痴呆症、精神分裂认知障碍、异常致敏的凋亡或非凋亡信号级联反应为特征的疾病、降糖、抗抑郁和抗焦虑等作用。另外，诃子的炮制也同样与其临床药效有密切联系，使用不同炮制方法会使其有效成分如没食子酸含量改变，与不同辅料如铁屑和狼毒一起炮制会使诃子的药效改变，诃子本身还可作为辅料炮制其他药物使其产生减毒增效等作用。在诃子的临床应用越来越广泛的基础上，其自身安全性也应被重视，诃子所含鞣质成分对肝脏呈毒性这一发现为诃子的临床质量检测和应用提供了更多依据。

诃子可以根据以下几个方面进行深入探索:首先，对诃子的研究应集中在酚酸、鞣质、三萜类主要成分，可进一步拓展诃子化学成分的多样性，并对其药理作用及机制加以探索。此外，诃子的众多药理作用原理尚未阐明，尤其是近年来发现的药理作用其作用机制多尚不明确。而对于有前人探索的药理作用机制来说，其作用物质是诃子的单一成分或多种成分相互作用多也尚未明晰。另外，诃子的毒理作用仅初窥门径，其作用物质、机理以及毒性大小、解毒方法都可进行深一步研究。最后，诃子的质量评价和控制也应有更深入的研究，制定统一标准，建立一套完整的控制诃子质量水平的方法，为诃子的进一步研究提供基础。

参考文献

- 1 Zhao L,et al.Research progress in *Terminalia chebula* and its predictive analysis on Q-marker[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2020,51:2732-2744.
- 2 Zhang YY,et al.Advances in chemical composition and pharmacological activity of the Tibetan medicine *Terminalia chebula*[J].China Pharm(中国药房),2018,29:2002-2006.
- 3 Liu DD,et al.The metabonomics for mechanism of toxicity reduction and effect preservation for the mongolian medicine "*Aconitum* detoxification by *Terminalia*"[J].Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志),2018,38:1599-1604.
- 4 Zhang XJ,et al.Pharmacological activity of *Terminalia chebula*[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2016,41:619-623.
- 5 Shi RX,et al.Study on the pharmacological action of *Terminalia chebula*[J].J Med Pharm Chin Minorities(中国民族医药杂志),2020,26:33-35.
- 6 Chen JN,et al.The origin and variety of *Terminalia chebula*[J].J Chin Med Mater(中药材),1996,19:533-535.

- 7 Zhou N,et al.Textual research of materia medica on Chinese Tibetan medicine—*Terminalia chebula*,*Terminalia billerica*,*Phyllanthus emblica*[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2001,32:355-357.
- 8 Chinese Pharmacopoeia Commission.Pharmacopoeia of the people's Republic of China:Vol I(中华人民共和国药典: 第一部)[M].Beijing:China Medical Science Press,2020:135,194.
- 9 Yang Y.Research progress on chemical composition,biological activity and analytical methods of *Terminalia chebula*[J].Tibet Sci Technol(西藏科技),2016(9):34-39.
- 10 Zhang HL,et al.Research on the chemical constituents of *Terminalia chebula* Retz.[J].J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报),2001,18:417-418.
- 11 Yang XY,et al.Studies on chemical components of *Terminalia chebula*[J].J Xichang Univ:Nat Sci(西昌学院学报:自科版),2012,26:65-66.
- 12 Yang JR,et al.Chemical constituents from *Terminalia chebula* Retz.[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2008,20:450-451.
- 13 Lee SH,et al.Hydrolyzable tannins and related compound having cytotoxic activity from the fruits of *Terminalia chebula*[J].Arch Pharm Res,1995,18:118-120.
- 14 Manosroi A,et al.Biological activities of phenolic compounds isolated from galls of *Terminalia chebula* Retz.(Combretaceae)[J].Nat Prod Res,2010,24:1915-1926.
- 15 Li K,et al.Composition,antivirulence activity,and active property distribution of the fruit of *Terminalia chebula* Retz.[J].J Food Sci,2019,84:1721-1729.
- 16 Kim MS,et al.Anti-cholinesterase activities of hydrolysable tannins and polyhydroxytriterpenoid derivatives from *Terminalia chebula* Retz. fruit[J].Rec Nat Prod,2018,12:285-290.
- 17 Liu YZ,et al.Terminalic acid,a new tannin from the fruit of *Terminalia chebula*[J].Chin Chem Lett,1998,9:827-828.
- 18 Bag A,et al.Isolation and identification of a gallotannin 1,2,6-tri-*O*-galloyl-beta-*D*-glucopyranose from hydroalcoholic extract of *Terminalia chebula* fruits effective against multidrug-resistant uropathogens[J].J Appl Microbiol,2013,115:390-397.
- 19 Lu PP,et al.Studys on the triterpenes of *Terminalia chebula* Retz.[J].J Integr Plant Biol(植物学报:英文版),1992,34:126-132.
- 20 Zhao L,et al.Research progress in *Terminalia chebula* and its predictive analysis on Q-marker[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2020,51:2732-2744.
- 21 He M,et al.Screening of antibacterial active components and a new method for total tannin content determination from *Terminalia*[J].Genomics Appl Biol(基因组学与应用生物学),2017,36:5167-5172.
- 22 Liang LJ,et al.Study on quality evaluation of *Terminalia chebula* based on simultaneous determination of total tannin and 7 components[J].Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化),2018,20:1638-1644.
- 23 Luo ZR,et al.Development and reliability analysis of near infrared spectroscopy(NIR) models to forecast the content of gallic acid in *Terminalia chebula*[J].J Kashgar Univ(喀什大学学报),2016,37:32-34.
- 24 Zhang YY,et al.Simultaneous determination of contents of seven tannins active ingredients in Chebulae Fructus Retz from different areas by HPLC[J].Chin Pharm J(中国药学杂志),2017,52:1073-1082.
- 25 Wang W,et al.Study on quality of *Terminalia chebula* based on UPLC fingerprint and multi index quantitative analysis[J].Chem Eng(化学工程师),2021,35:26-30.
- 26 Zha DC,et al.Quality control of Fructus Chebulae by colorimetric method and HPLC fingerprinting[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2013,25:937-939.
- 27 Ding G,et al.Assay of three hydrolyzable tannins in Fructus chebulae from different habitats by RP-HPLC[J].J Chin Med Mater(中药材),2000,23:328-330.

- 28 Wang S.Research of antioxidant activity in Fructus Chebulae[J].Food Mach(食品与机械),2010,26:70-74.
- 29 Li YH,et al.Mechanisms of Chinese herb myrobalan on inhibiting formation of biofilms in *Staphylococcus aureus*[J].Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志),2019,29:646-649.
- 30 Wu XS,et al.Study of antifungal effect *in vivo* and *in vitro* and antipruritic effects of water extract of *Terminalia chebula* Retz.[J].Chin Surfact Deterg Cosmet(日用化学工业),2021,51:127-131.
- 31 Rekha Vidhya,et al.Anti cariogenic effect of *Terminalia chebula*[J].J Clin Diagnostic Res,2014,8:ZC51-54.
- 32 Jagadish L,et al.Effect of *Triphala* on dental bio-film[J].Indian J Sci Technol,2009,2:30-33.
- 33 Saleem A,et al.Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* Retz. fruit[J].J Ethnopharmacol,2002,81:327-336.
- 34 Liang XX,et al.Enhanced antioxidant capacities *in vivo* caused by the change in key constituent of *Terminalia chebula* Retz. treated with tibet traditional process[J].Wuhan Univ J Nat Sci,2016,21:544-548.
- 35 Soumya K,et al.Screening study of three medicinal plants for their antioxidant and cytotoxic activity[J].Int J Pharm Sci Res,2018,9:3781-3787.
- 36 Lee Yoonjung,et al.*Terminalia chebula* provides protection against dual modes of necroptotic and apoptotic cell death upon death receptor ligation[J].Sci Rep,2016,6:25094.
- 37 Wang ML,et al.Aqueous extract of *Terminalia chebula* induces apoptosis in lung cancer cells via a mechanism involving mitochondria-mediated pathways[J].Braz Arch Biol Technol,2015,58:208-215.
- 38 Zhang S,et al.Role of mitochondrial pathways in cell apoptosis during hepatic ischemia/reperfusion injury[J].Int J Mol Sci,2022,23:1139-1146.
- 39 Li P,et al.Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade[J].Cell,1997,91:479-489.
- 40 Jian XL,et al.*Terminalia chebula* reduces melanoma cell proliferation and increases apoptosis by inhibiting tyrosinase[J].Mater Express,2021,11:1792-1799.
- 41 Das ND,et al.Proteomic analysis of *Terminalia chebula* extract-dependent changes in human lymphoblastic T cell protein expression[J].J Med Food,2012,15:651-657.
- 42 Zhao LL,et al.Calreticulin expression upregulation by *Terminalia chebula*,an approach for osteosarcoma cell growth inhibition[J].Lat Am J Pharm,2021,40:1300-1304.
- 43 Zhang Y.Protective effect and its mechanism of *chebula* extract on intestinal mucosal injury induced by LPS in mice[D].Harbin:Northeast Agricultural University(东北农业大学),2019.
- 44 Mard Seyyed Ali,et al.Spasmogenic activity of the seed of *Terminalia chebula* Retz. in rat small intestine:*in vivo* and *in vitro* studies[J].Malays J Med Sci,2011,18:18-26.
- 45 Ren DJ,et al.Study on protective effects and its mechanism of the extract from tibetan medicine *Terminalia chebula* against cerebral ischemia-reperfusion injury model rats[J].China Pharm(中国药房),2018,29:3392-3397.
- 46 Gaire BP,et al.Neuroprotective effects of Fructus Chebulae extracts on experimental models of cerebral ischemia[J].J Tradit Chin Med,2014,34:69-75.
- 47 Ren DJ.The study of *Terminalia chebula* active ingredients promoting angiogenesis after cerebral ischemia injury by Nrf2/HO-1[D].Urumqi:Xinjiang Medical University(新疆医科大学),2019.
- 48 Saleem S,et al.Reduced acute brain injury in PGE(2) EP3 receptor-deficient mice after cerebral ischemia[J].J Neuroimmunol,2009,208:87-93.
- 49 Liu MN,et al.Effect of chebulagic acid on renal interstitial fibrosis and its mechanism[J].Med Pharm J Chin People's Lib Army(解放军医药杂志),2020,32:1-5.
- 50 Liu F.Study on main active components and preliminary mechanisms of *Terminalia chebula* for the treatment of rheumatoid arthritis[D].Chongqing:Army Medical University(中国人民解放军陆军军医大学),2021.

- 51 Liu J,et al.Study on intestinal immune mechanisms of Hezi(*Terminalia chebula*) extract in CIA model rats[J].Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊),2020,38:35-39.
- 52 Sun HY,et al.The Interior-exterior correlation between fei and dachang from the lung function injury in uicerative colitis patients[J].Chin J Integr Tradit West Med(中国中西医结合杂志),2011,31:591-594.
- 53 Zhang Q,et al.Based on the theory of lung and large intestine being interior-exteriorly related to explore the effect of *Terminalia chebula* on uicerative colitis in mice[J].Res Pract Chin Med(现代中药研究与实践),2020,34:34-38.
- 54 Li HQ,et al.Optimization of the traditional processing method for precision detoxification of Caowu through biomimetic linking kinetics and human toxicokinetics of aconitine as toxic target marker[J].J Ethnopharmacol,2019,242:112053.
- 55 Han S,et al.Protective effect and mechanism of chebulagic acid on H9C2 cells injury induced by aconitine[J].J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报),2020,43:645-652.
- 56 Kim MS,et al.Anti-cholinesterase activities of hydrolysable tannins and polyhydroxytriterpenoid derivatives from *Terminalia chebula* Retz. fruit[J].Rec Nat Prod,2018,12:285-290.
- 57 Tian YP,et al.Expression of p53 in A549 cells treated by aqueous extract of terminalia[J].Chin J Anat,2015,38:269-271.
- 58 Banazadeh M,et al.Evaluating the effect of black myrobalan on cognitive,positive,and negative symptoms in patients with chronicschizophrenia:a randomized,double-blind,placebo-controlled trial[J].Phytother Res,2022,36:543-550.
- 59 Suchalatha S,et al.Protective effect of *Terminalia chebula* against lysosomal enzyme alterations in isoproterenol-induced cardiac damage in rats[J].Exp Clin Cardiol,2005,10:91-95.
- 60 Senthilkumar G P,et al.Biochemical studies on the effect of *Terminalia chebula* on the levels of glycoproteins in streptozotocin-induced experimental diabetes in rats[J].J Appl Biomed,2008,6:105-115.
- 61 Mani V,et al.Anxiolytic-like and antidepressant-like effects of ethanol extract of *Terminalia chebula* in mice[J].J Tradit Complement Med,2021,11:493-502.
- 62 Zhao L,et al.Study on traditional processing method of Mongolian medicine and excipient usage based on data mining[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2020,45:3988-3996.
- 63 Lyu Y,et al.Inheritance and development of traditional mongolian medicine processing[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2019,44:2742-2747.
- 64 Baole CL,et al.Present situation of processing of traditional Mongolian medicine and its normalized suggestion[J].China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2014,39:3184-3186.
- 65 Han FY.Analysis of the effect of different concoction methods on the tannin content of golden *Terminalia chebula* of Mongolian medicine[J].J Clin Med(临床医药文献电子杂志),2017,4:1759.
- 66 Zhang C.Effects of different processing methods on content of gallic acid in Chebulae Fructus[J].Shandong J Tradit Chin Med(山东中医杂志),2014,33:668-670.
- 67 Kang YX,et al.Study on principle of scrap iron processing by *Terminalia chebula*[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2018,49:835-839.
- 68 Wang P,et al.Analysis of tibetan medicine prescription regarding compatibility between *Terminalia chebula* and aconitum and attenuated mechanism[J].World Chin Med(世界中医药),2015,10:301-303.
- 69 Liu S,et al.Study on compatibility proportion of mongolian medicine“*Terminalia chebula* decomposing poison of *aconitum kusnezoffii*”[J].China Pharm(中国药房),2019,30:1519-1524.
- 70 Wang YC.A comparison of ancient and modern prescriptions for paralysis disease and an experimental study on the proportion of compatibility in *Terminalia* reducing Aconitum's toxic[D].Beijing:Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学),2014.

- 71 Wang CX,et al.Preliminary study of basis of hepatotoxic substance of ripe fruit of *Terminalia chebula* Retz. var. *tomentella* Kurtwith high content screening assay[J].Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报),2020,36:716-721.
- 72 Wang CX.Study on the hepatotoxicity and toxic substances of *Terminalia chebula* Retz. var. *tomentella* Kurt. based on high content screening[D].Beijing:Beijing University of Chinese Medicine(北京中医药大学),2020.
- 73 Quan JY,et al.Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine:causes and precautions[J].World Chin J Digestol(世界华人消化杂志),2018,26:1273-1279.
- 74 Jin JJ,et al.Study on hepatotoxicity of mouse induced by water decoction of Fructus Chebulae[J].China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志),2016,31:1055-1058.

收稿日期: 2021-12-17 接收日期:

基金项目: 国家自然科学基金(82130113)

*通信作者 Tel: 13716767724; E-mail: liuyg0228@163.com