

# 藏药诃子的化学成分与药理活性研究进展<sup>Δ</sup>

张媛媛\*, 曾慧婷, 袁源见, 李 雪\*(江西省中医药研究院, 南昌 330046)

中图分类号 R282;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-2002-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.29

**摘要** 目的:了解藏药诃子化学成分和药理活性的研究进展,为开发利用诃子植物资源提供参考。方法:以“诃子”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Terminalia chebula*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,组合查询PubMed、中国知网、Sci-Hub等数据库中收录的1984—2017年发表的相关文献,对诃子化学成分与药理活性的研究进展进行总结与归纳。结果与结论:共检索到相关文献195篇,其中有效文献47篇。诃子的主要化学成分包括鞣质类、酚酸类、三萜类、黄酮类等。诃子具有多种药理活性,其提取物及活性成分主要通过清除自由基、影响氧化酶活性、抗氧化应激反应等机制发挥抗氧化作用;通过影响神经组织中的超氧化物歧化酶、脑源性神经营养因子、丙二醛、总氧化状态、氧化应激指标、一氧化氮等水平,发挥神经保护作用;通过影响肿瘤细胞凋亡信号转导途径、影响肿瘤细胞蛋白质合成与功能、影响肿瘤细胞核酸生物合成、与抗肿瘤药物产生协同药效等机制发挥抗肿瘤作用;通过抑制病毒对宿主细胞的吸附及渗透能力、抑制病毒蛋白酶活性、降低病毒体外传染性等机制发挥抗病毒作用;通过抑制细菌细胞蛋白酶活性、抑制细胞膜外排功能、抑制核酸合成等机制发挥抗菌作用。

**关键词** 诃子;化学成分;药理活性;研究进展

藏药诃子为使君子科植物诃子(*Terminalia chebula* Retz.)或绒毛诃子(*Terminalia chebula* Retz. var. *tomentella* Kurt.)的干燥成熟果实,别称为诃黎勒、诃黎、随风子,原产于印度、缅甸等国,在我国西藏、云南、广东、广西等地均有分布<sup>[1-3]</sup>。诃子具有涩肠敛肺、降火利咽之功效,现代药理研究证实它具有抗氧化、神经保护、抗肿瘤、抗病毒、抗菌等多种药理作用<sup>[4]</sup>,其所含有的主要化学成分包括鞣质类、酚酸类、三萜类、黄酮类等<sup>[5]</sup>。在藏医药和蒙医药中,诃子最为常用,其使用频率几乎与汉医方剂中甘草相等,被视为“藏药之王”<sup>[6]</sup>。诃子作用多样、临床应用广、药用价值高,但目前对其研究较少且比较零散,其药效成分和作用机制尚不够明确,因此迫切需要对其化学成分和药理活性进行系统研究。基于此,笔者以“诃子”“化学成分”“药理作用”“生物活性”“*Terminalia chebula*”“Chemical constituents”“Pharmacological activity”“Biological activities”等为关键词,组合查询中国知网、PubMed、Sci-Hub等数据库中收录的1984—

2017年发表的相关文献。结果共检索到相关文献195篇,其中有效文献47篇,据此对诃子化学成分与药理活性的研究进展进行了归纳、总结,为进一步深入开发利用诃子植物资源提供参考。

## 1 化学成分研究

### 1.1 鞣质类成分

诃子果实的主要活性成分为鞣质类,该类成分在干燥果实中约占23.60%~37.36%<sup>[7]</sup>。丁岗等<sup>[8]</sup>从诃子果实中分离得到3,6-二-O-没食子酰基-D-葡萄糖(3,6-di-O-galloyl-D-glucose)、6-O-没食子酰基-D-葡萄糖(6-O-galloyl-D-glucose)、1,2,6-三-O-没食子酰基-β-D-葡萄糖(1,2,6-tri-O-galloyl-β-D-glucose)、(-)莽草酸盐4-O-没食子酸酯[(-)-shikimide 4-O-gallate]、(-)莽草酸3-O-没食子酸酯[(-)-莽草酸5-O-没食子酸酯[(-)-shikimide acid 3-O-gallate(-)-shikimide acid 5-O-gallate]、2,3-(S)-六羟基联苯二甲酰基-D-葡萄糖[2,3-(S)-HHDp-D-glucose]。Lin T等<sup>[9]</sup>从诃子中分离得到鞣花酸(Ellagic ac-

method for the production of peptides from unprotected starting materials[J]. *J Biotechnol*, 2005, 115(2): 211-220.

[23] MIYAZAWA T, HORIMOTO T, TANAKA K. Kinetically

Δ 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(No.20161BAB205222);江西省青年科学基金资助项目(No.20171BAB215075);江西省卫生计生委中医药科研课题(No.2017A320)

\* 研究实习生,硕士。研究方向:中药分析。电话:0791-8501404。E-mail:1261115822@qq.com

# 通信作者:助理研究员,博士。研究方向:药物化学。电话:0791-8501404。E-mail:742914798@qq.com

controlled peptide synthesis mediated by papain using the carbamoylmethyl ester as an acyl donor[J]. *Int J Pept Res Ther*, 2014, 20(3): 371-376.

[24] HERNÁNDEZ JG, ARDILA-FIERRO KJ, CRAWFORD D, et al. Mechanoenzymatic peptide and amide bond formation [J]. *Green Chem*, 2017, 19(11): 2620-2625.

[25] 洪翔,朱新雅,贾子樊,等.利用重组枯草芽孢杆菌L-氨基酸连接酶合成丙谷二肽[J]. *发酵科技通讯*, 2017, 46(2): 83-87.

(收稿日期:2018-02-06 修回日期:2018-04-08)

(编辑:张 静)

id)、原诃子酸(Terchebin)、诃子酸(Chebulinic acid)、1,3,6-三没食子酰葡萄糖(1,3,6-trigallyl glucose)、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖(1,2,3,4,6-pentagallyl glucose)、安石榴苷(Punicalagin)、柯里拉京(Corilagin)、榄仁黄素(Terflavin)、诃子鞣酸(Chebulagic acid)、诃子鞣质(Terchebulin)。Lee HS等<sup>[10]</sup>从诃子乙酸乙酯部位分离得到诃子次酸(Chebulic acid)。杨俊荣等<sup>[6]</sup>从西藏林芝产的诃子果实中首次分离得到诃子次酸三乙酯(Triethylchebulate)。另外,诃子中还含有葡萄糖没食子鞣苷(Glucogallin)、木麻黄鞣宁(Casuarinin)、诃子宁(Chebulanin)、安石榴苷、新诃黎勒酸(Neochebulinic acid)等鞣质类化合物<sup>[11]</sup>。

### 1.2 酚酸类成分

张海龙等<sup>[12]</sup>从诃子果实中分离得到没食子酸(Gallic acid)和没食子酸乙酯(Ethyl gallate)。卢普平等<sup>[13]</sup>从诃子果实石油醚部位分离得到莽草酸(Shikimic acid)。阳小勇等<sup>[14]</sup>从云南临沧产诃子果实中分离得到莽草酸甲酯(Methyl shikimate)、苯丙烯酸(Trans-cinnamic acid)、苯甲酸(Benzoic acid)、原儿茶酸(Protocatechuic acid)和没食子酸甲酯(Methyl gallate)。

### 1.3 三萜类成分

诃子中的三萜类成分多为五环三萜及其苷类成分。杨俊荣等<sup>[6]</sup>从西藏林芝产诃子果实中分离得到三萜类化合物阿江榄仁酸(Arjunic acid)、阿江榄仁素(Arjugenin)。张海龙等<sup>[12]</sup>从诃子中分离得到胡萝卜苷(Daucosterol)。Kundu AP等<sup>[15]</sup>从诃子果实中分离得到阿江榄仁葡萄糖苷(Arjunglucoside)。卢普平等<sup>[13]</sup>从诃子果实乙醚部位分离得到三萜类化合物榄仁萜酸(Terminolic acid)、诃五醇(Chebupentol)、 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)。Kim J等<sup>[16]</sup>从诃子中分离得到积雪草酸B单葡萄糖苷(Chebulo-side- II)、2 $\alpha$ -羟基马可莫酸(2 $\alpha$ -hydroxymicro-meric acid)、马斯里酸(Maslinic acid)。Singh C<sup>[17]</sup>从诃子中分离得到2 $\alpha$ -羟基乌苏酸(2 $\alpha$ -hydroxyursolic acid)、诃子素(Terchebin)。

### 1.4 黄酮类成分

阳小勇等<sup>[14]</sup>从云南临沧产诃子果实中分离得到芦丁(Rutin)、槲皮素(Quercetin dihydrate)、槲皮素-3-O-鼠李糖苷(Quercetin-3-O-rhamnoside)。

### 1.5 其他成分

除了上述4类主要化学成分外,诃子中还含有氨基酸类成分如天冬氨酸(L-aspartic acid)、谷氨酸(L-glutamic acid)、精氨酸(L-arginine)、赖氨酸(L-lysine)、脯氨酸(Proline)等<sup>[18]</sup>,以及挥发性成分如软脂酸(Palmitic acid)、亚油酸(Linoleic acid)、十五烷(*n*-pentadecane)、2,6-二叔丁基对甲酚(Butylated hydroxytoluene)、十六烷(Hexadecane-d34)等<sup>[19]</sup>。

## 2 药理活性研究

### 2.1 抗氧化作用

目前有许多研究报道,诃子提取物及其活性成分可通过其抗氧化活性达到保护肝、肾和强心的作用。Lee HS等<sup>[10]</sup>通过大鼠肝细胞离体实验证明,诃子次酸可以显著降低过氧化氢叔丁基的氧化毒性和细胞内的活性氧水平,从而起到护肝作用。Bhattacharyya S等<sup>[20]</sup>对四氯化碳致肝损伤模型大鼠给予没食子酸磷脂复合物,结果显示该复合物能提高大鼠体内抗氧化酶水平。Bayramoglu G等<sup>[21]</sup>通过肝脏缺血再灌注实验发现,大鼠注射没食子酸(100 mg/kg)后,其肝脏匀浆中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)的活性及丙二醛(MDA)含量均显著降低,而过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性均显著升高。Bhatt ID等<sup>[22]</sup>对喜马拉雅山脉中10种可食用野生果实进行分析,结果发现诃子是最丰富的总多酚来源之一,而总多酚和酚类化合物是其主要的抗氧化活性成分。Lin MC等<sup>[23]</sup>研究发现,诃子中的鞣花酸是强有力的心脏保护剂,可以抵抗阿霉素诱导的小鼠心脏氧化、炎症和凋亡应激反应。Saha S等<sup>[24]</sup>研究发现,在草酸钠诱导的雌性大鼠肾氧化失衡模型中,诃子提取液可以显著增加大鼠体内CAT、超氧化物歧化酶(SOD)活性和总还原性谷胱甘肽(GSH)的含量,减少由草酸钠诱导产生的过氧化脂质(LPO)。Nabavi SM等<sup>[25]</sup>研究发现,没食子酸可以抑制氟化钠引起的大鼠肾脏毒性及氧化应激。Mohan S等<sup>[26]</sup>研究发现,100  $\mu$ g/mL的没食子酸乙酯可以抑制自由基介导的牛血清白蛋白(BSA)和质粒载体染色体(pBR322 DNA)损伤,并且可以对抗DNA和蛋白质的氧化应激反应。

以上研究表明,诃子抗氧化作用的活性成分主要为鞣质类与酚酸类,其主要通过清除自由基、影响氧化酶活性、抗氧化应激反应等机制保护肝、肾和心脏等,发挥抗氧化作用。

### 2.2 神经保护作用

目前国内外已有较多关于诃子神经保护活性的报道。Park JH等<sup>[27]</sup>研究发现,诃子提取物可以通过维持沙鼠受损海马体中SOD和脑源性神经营养因子(BDNF)的水平、减少小胶质细胞的活化,从而避免其海马体因短暂脑缺血而发生缺血性损伤。Zhang Y等<sup>[28]</sup>采用超高效液相色谱飞行时间质谱法分析诃子提取物中的神经保护活性成分,结果发现该类成分主要为没食子酸乙酯、短叶苏木酚酸、鞣花酸、阿江榄仁素和阿江榄仁酸。Shen YC等<sup>[29]</sup>研究发现,诃子甲醇提取物、水提取物以及鞣花酸对 $\beta$ -淀粉样蛋白23-25(A $\beta$ 23-25)所诱导的嗜铬细胞瘤细胞损伤表现出很强的保护活性,且鞣花酸对过氧化氢诱导的嗜铬细胞瘤细胞损伤也有一定保护作用,

因此推测诃子有望作为治疗阿尔茨海默病的一种优良的药物资源。Sadeghnia HR等<sup>[30]</sup>在喹啉酸(QA)诱导的细胞损伤模型中发现,诃子乙醇提取物可以显著提高少突胶质前体细胞系 OLN-93 的活性,减少细胞中活性氧累积、脂质过氧化反应和 DNA 损伤。Kim HJ 等<sup>[31]</sup>研究发现,诃子鞣酸对人神经母细胞瘤细胞株 SH-SY5Y 具有良好的自噬增强效应,能加速细胞中异常蛋白质的自我降解,有望用于预防或治疗由异常蛋白质积累而引起的帕金森病等。Chang CL 等<sup>[32]</sup>采用 95% 乙醇、甲醇和水对诃子干燥成熟果实进行提取,结果发现 3 种提取物均具有良好的抗氧化活性,甲醇和水提取物还表现出很强的神经保护活性。Uzar E 等<sup>[33]</sup>对糖尿病模型大鼠给予鞣花酸后发现,与未给药组比较,给药组大鼠脑组织和坐骨神经中的丙二醛(MDA)、总氧化状态(TOS)、氧化应激指标(OSI)和一氧化氮(NO)的水平明显降低,说明鞣花酸可通过抗氧化机制起到保护大鼠神经的作用。

以上研究表明,诃子提取物及其活性成分具有良好的神经保护活性,其主要是通过影响神经组织中的 SOD、BDNF、MDA、TOS、OSI、NO 等水平,从而发挥神经保护作用。其中鞣花酸在诃子的神经保护活性中起到了较为关键的作用。

### 2.3 抗肿瘤作用

Ravi Shankara BE 等<sup>[34]</sup>研究发现,诃子乙醇提取物可对人类乳腺癌细胞系 MCF-7 和肺癌细胞系 A-549 产生细胞毒性,具有抗乳腺癌、肺癌等活性。Leelawat S 等<sup>[35]</sup>研究发现,诃子果肉及种子提取物可以通过激活肿瘤细胞促凋亡信号通路和调控信号转导分子,起到抑制胆管癌细胞增殖的效果。Messeha SS 等<sup>[36]</sup>研究发现,诃子乙醇提取物可通过抑制神经母细胞瘤中跨膜糖蛋白(CD147)的表达和影响单羧酸转运蛋白的功能,阻止乳酸盐被运送到细胞外,从而破坏神经母细胞瘤内液平衡;另外还发现诃子提取物对神经母细胞瘤具有抑制生长、促进凋亡的作用,说明诃子中含有可对抗神经母细胞瘤的成分。Kar I 等<sup>[37]</sup>研究发现,诃子提取物以及没食子酸、诃子鞣酸、诃子酸等化合物可通过提高芬顿反应对脱氧核苷、脱氧核苷单磷酸、脱氧核苷三磷酸等的损伤能力,减慢肿瘤细胞快速分裂时的 DNA 复制,从而达到抗肿瘤的目的。Achari C 等<sup>[38]</sup>研究发现,诃子鞣酸与阿霉素在抑制人类肝癌细胞生长方面具有良好的协同作用,且诃子鞣酸可通过下调多重耐药基因 1(MDR-1)的表达而降低肝癌细胞对阿霉素的耐药性,还能通过提高阿霉素在肝癌细胞周围的浓度而减少后者的给药剂量。

以上研究表明,诃子提取物及其活性成分主要通过影响肿瘤细胞凋亡信号转导途径、影响肿瘤细胞蛋白质合成与功能、影响肿瘤细胞核酸生物合成、与抗肿瘤药

物产生协同药效等机制发挥抗肿瘤作用。

### 2.4 抗病毒作用

Kesharwani A 等<sup>[39]</sup>考察了诃子提取物、诃子鞣酸、诃子酸与阿昔洛韦的抗病毒活性和抑制单纯性疱疹病毒 2 型(HSV-2)吸附并渗透非洲绿猴肾细胞的作用,结果显示诃子提取物、诃子鞣酸、诃子酸较之阿昔洛韦具有更强的抗 HSV-2 能力,且能够更好地抑制病毒对宿主细胞的吸附和渗透。Ajala OS 等<sup>[40]</sup>从诃子中提取得到 2 种新的可水解鞣质(诃子鞣质 A 和诃子鞣质 B)和另外 8 种已知的鞣质类化合物,并证实这些化合物对丙型肝炎病毒蛋白酶活性具有很好的抑制效果,可作为丙型肝炎病毒的抑制剂。Oyuntsetseg N 等<sup>[41]</sup>研究发现,诃子水提物可显著降低甲型流感病毒 H3N8 在体外的传染性,提示其中所含的活性成分有望开发成为抗病毒药物。

以上研究表明,诃子提取物及活性成分可通过抑制病毒对宿主细胞的吸附及渗透能力、抑制病毒蛋白酶活性、降低病毒体外传染性等机制发挥抗病毒作用。

### 2.5 抗菌作用

Lee J 等<sup>[42]</sup>采用分子生物学方法研究发现,诃子乙醇提取物能够抑制牙菌斑细菌的生长,降低细菌中炎症因子含量并抑制蛋白激酶活性和前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、环氧合酶 2(COX-2)的表达;牙周致病菌产生的脂多糖能够激发口腔上皮细胞致炎因子,引发炎症反应、加快骨吸收,而诃子乙醇提取物可通过抑制脂多糖生物活性而抑制骨吸收,可用于治疗牙菌斑细菌引起的牙周炎。Kesharwani M 等<sup>[43]</sup>研究发现,细菌外膜上外排泵过表达是造成细菌多重耐药性的重要原因,多药与毒素外排(MATE)转运体是近年来公认的独特的外排系统,可将抗菌药物和治疗药物从细菌胞内排出。而诃子中的化合物具有天然的耐药淋病奈瑟菌外排泵阻断作用,可用于治疗多重耐药性淋病奈瑟菌引起的性传播疾病。Howshigan J 等<sup>[44]</sup>研究了含有诃子等草药的阿育吠陀草本牙膏对慢性牙龈炎患者的疗效,结果发现该牙膏可显著降低 Quigley-Hein 牙菌斑指数(PS)、探诊出血指数(BOP)、牙周袋深度,而且对患者无不良影响。Patel K 等<sup>[45]</sup>采用虚拟高通量筛选技术优选对野生型结核分枝杆菌 DNA 促旋酶具有良好抑制效果的化合物,结果显示诃子酸具有非常高的额外精度(XP)对接分数,是非常有效的结核分枝杆菌 DNA 促旋酶抑制剂,能有效对抗结核杆菌。Acharyya S 等<sup>[46]</sup>研究发现,没食子酸甲酯可在痢疾杆菌细胞内大量聚集,使其内外膜彻底解体,达到抗痢疾杆菌的目的,有望用于治疗痢疾杆菌引起的重症感染。Nayak SS 等<sup>[47]</sup>研究发现,诃子提取物能有效抑制变异链球菌引起的蔗糖黏附、葡聚糖聚合和糖酵解;用诃子提取物制成的漱口剂对链球菌具有很好的抗菌活性,可作为一种安全、有效的防龋剂。

以上研究表明,诃子提取物及活性成分可用于治疗细菌引起的口腔疾病及多重耐药性淋病奈瑟菌引起的性传播疾病,还能有效对抗结核杆菌及痢疾杆菌。其主要是通过抑制细菌细胞蛋白酶活性、抑制细胞膜外排功能、抑制核酸合成等机制发挥抗菌作用。

### 3 结语

藏药诃子是我国传统的植物药,在藏医学和蒙医学中都有广泛使用的记录。现代药学研究表明,诃子主要化学成分有鞣质类、酚酸类、三萜类、黄酮类等,具有抗氧化、神经保护、抗肿瘤、抗病毒和抗菌等多种药理活性。尽管目前对诃子已进行了大量研究,但是许多关键问题仍亟待深入研究:一是化学成分研究与药理活性研究间的联系不够紧密,诃子的关键药效物质尚未能明确;二是诃子药效物质浓度与其不同性质药效之间的联系未能明确;三是诃子发挥某种药效是由单个化学成分起作用还是由多个化学成分共同起作用、不同化学成分之间又存在怎样的量效关系还不清楚。因此,为准确、全面地控制诃子药材的内在质量,更好地开发利用诃子资源,很有必要继续对诃子进行深入研究,将化学成分研究和药理活性研究相结合以确定诃子的关键药效物质,并通过统计学方法探索诃子药效物质在不同浓度时药效性质的差异,明确诃子在发挥某种疗效时不同化学成分之间的相关性。

### 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:187.

[2] 钟永楚,刘心纯. 诃子和毛诃子的本草考证[J]. 广东药学,1995,5(3):26-27.

[3] 江苏新医学院. 中药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2001:1174-1177.

[4] 冯世鑫,马小军,闫志刚. 诃子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 安徽农业科学,2008,36(25):10938-10939.

[5] 杨俊荣,孙芳云,李志宏,等. 诃子的化学成分研究[J]. 天然产物研究与开发,2008,20(3):450-451.

[6] 卫生部药品生物制品检定所. 中国民族药志:第一卷[M].北京:人民卫生出版社,1984:267-269.

[7] REDDY BM, RAO NK, RAMESH M, et al. Chemical investigation of the fruits of Terminalia chebula[J]. *Int J Pharmacogn*, 1994, 32(4):352-356.

[8] 丁岗,刘延泽,宋毛平,等. 诃子中的多元酚类成分[J]. 中国药科大学学报,2001,32(3):193-196.

[9] LIN T, NONAKA G, NISHIOKA I, et al. Tannins and related compounds. CII. structures of Terchebulin, an ellagitanin having a novel tetraphenylcarboxylic acid (terchebolic acid) moiety, and biogenetically related tannins from Terminalia chebula Retz[J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(11):3004-3008.

[10] LEE HS, JUNG SH, YUN BOS, et al. Isolation of chebu-

lic acid from Terminalia chebula Retz. and its antioxidant effect in isolated rat hepatocytes[J]. *Arch Toxicol*, 2007, 81(3):211-218.

[11] 杨雁. 诃子化学成分、生物活性及分析方法研究进展[J]. 西藏科技,2016(9):34-39.

[12] 张海龙,陈凯,裴月湖,等. 诃子化学成分的研究[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(6):417-418.

[13] 卢普平,刘星塔,李兴从,等. 诃子三萜成分的研究[J]. 植物学报,1992(2):126-132.

[14] 阳小勇,唐荣平. 诃子化学成分的研究[J]. 西昌学院学报(自然科学版),2012,26(2):65-66.

[15] KUNDU AP, MAHATO SB. Triterpenoids and their glycoside from Terminalia chebula[J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(4):999-1002.

[16] KIM J, LEE G, KUON J. Antioxidative effectiveness of ether extract in Crataegus pinnatifida Bunge and Terminalia chebula Retz[J]. *Hanguk Nonghwahak Hoechi(J Korean Agric Chem Soc)*, 1993, 36(3):203-207.

[17] SINGH C. 2 $\alpha$ -Hydroxymicromeric acid, a pentacyclic triterpene from Terminalia chebula[J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(7):2348-2350.

[18] BARTHAKUR NN, ARNOLD NP. Nutritive value of the chebolic myrobalam(Terminalia chebula Retz) and its potential as food source[J]. *Food Chem*, 1991, 40(2):213-219.

[19] 林励,徐鸿华,刘军民,等. 诃子挥发性成分的研究[J]. 中药材,1996,19(9):462-463.

[20] BHATTACHARYYA S, AHAMMED SM, SAHA BP, et al. The gallic acid-phospholipid complex improved the antioxidant potential of gallic acid by enhancing its bioavailability[J]. *AAPS PharmSci Tech*, 2013, 14(3):1025-1033.

[21] BAYRAMOGLU G, KURT H, BAYRAMOGLU A, et al. Preventive role of gallic acid on hepatic ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(5):845-849.

[22] BHATT ID, RAWAT S, BADHANI A, et al. Nutraceutical potential of selected wild edible fruits of the Indian Himalayan region[J]. *Food Chem*, 2017, 215:84-91.

[23] LIN MC, YIN MC. Preventive effects of ellagic acid against doxorubicin-induced cardio-toxicity in mice[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(3):185-193.

[24] SAHA S, VERMA RJ. In vitro and in silico study of antioxidant effect of Bergenia ciliata and Terminalia chebula against sodium oxalate induced oxidative stress[J]. *Toxicol Env Heal Sci*, 2015, 7(1):50-57.

[25] NABAVI SM, HABTEMARIAM S, NABAVI SF, et al. Protective effect of gallic acid isolated from Peltiphyllum peltatum against sodium fluoride-induced oxidative stress in rat's kidney[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 372(1/2):233-239.

- [26] MOHAN S, THIAGARAJAN K, CHANDRASEKARAN R, et al. In vitro protection of biological macromolecules against oxidative stress and in vivo toxicity evaluation of *Acacia nilotica*(L.) and ethyl gallate in rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1):257-263.
- [27] PARK JH, JOO HS, YOO KY, et al. Extract from *Terminalia chebula* seeds protect against experimental ischemic neuronal damage via maintaining SODs and BDNF levels [J].*Neurochem Res*, 2011, 36(11):2043-2050.
- [28] ZHANG Y, LIU X, GAO S, et al. Research on the neuro-protective compounds in *Terminalia chebula* Retz extracts in-vivo by UPLC-QTOF-MS[J]. *Acta Chromatogra*, 2017. DOI: 10.1556/1326.2017.00147.
- [29] SHEN YC, JUAN CW, LIN CS, et al. Neuroprotective effect of *Terminalia chebula* extracts and ellagic acid in PC12 cells[J]. *Afr J Tradit Complem*, 2017, 14(4):22-30.
- [30] SADEGHNIA HR, JAMSHIDI R, AFSHARI AR, et al. *Terminalia hebula* attenuates quinolinate-induced oxidative PC12 and OLN-93 cell death[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 14:60-67.
- [31] KIM HJ, KIM J, KANG KS, et al. Neuroprotective effect of chebulagic acid via autophagy induction in SH-SY5Y cells[J]. *Biomol Ther:Seoul*, 2014, 22(4):275-281.
- [32] CHANG CL, LIN CS. Phytochemical composition, antioxidant activity, and neuroprotective effect of *Terminalia chebula* Retzius extracts[J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2012. DOI: 10.1155/2012/125247.
- [33] UZAR E, ALP H, CEVIK MU, et al. Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(3):567-574.
- [34] RAVI SHANKARA BE, RAMACHANDRA YL, RAJAN SS, et al. Evaluating the anticancer potential of ethanolic gall extract of *Terminalia chebula*(Gaertn.)Retz.(combretaceae)[J]. *Pharmacogn Res*, 2016, 8(3):209-212.
- [35] LEELAWAT S, LEELAWAT K. Molecular mechanisms of cholangiocarcinoma cell inhibition by medicinal plants[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(2):961-966.
- [36] MESSEHA SS, ZARMOUH NO, TAKA E, et al. The role of monocarboxylate transporters and their chaperone CD147 in lactate efflux inhibition and the anticancer effects of *Terminalia chebula* in neuroblastoma cell line N2-A[J]. *Eur J Med plants*, 2016. DOI: 10.9734/EJMP/2016/23992.
- [37] KAR I, CHATTOPADHYAYA R. Effect of seven Indian plant extracts on Fenton reaction-mediated damage to DNA constituents[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2016, 35(14):2997-3011.
- [38] ACHARI C, REDDY GV, REDDY TC, et al. Chebulagic acid synergizes the cytotoxicity of doxorubicin in human hepatocellular carcinoma through COX-2 dependant modulation of MDR-1[J]. *Med Chem*, 2011, 7(5):432-442.
- [39] KESHARWANI A, POLACHIRA SK, NAIR R, et al. Anti-HSV-2 activity of *Terminalia chebula* Retz. extract and its constituents, chebulagic and chebulinic acids[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):110.
- [40] AJALA OS, JUKOV A, MA CM. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula*[J]. *Fitoterapia*, 2014, 99:117-123.
- [41] OYUNTSETSEG N, KHASNATINOV MA, MOLOR-ERDENE P, et al. Evaluation of direct antiviral activity of the Deva-5 herb formulation and extracts of five Asian plants against influenza A virus H3N8[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1):235-241.
- [42] LEE J, NHO Y H, YUN SK, et al. Use of ethanol extracts of *Terminalia chebula* to prevent periodontal disease induced by dental plaque bacteria[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):113-119.
- [43] KESHERWANI M, MICHAEL GM, FUKUI K, et al. Identification of novel natural inhibitor for NorM: a multi-drug and toxic compound extrusion transporter: an insilico molecular modeling and simulation studies[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2017, 35(1):58-77.
- [44] HOWSHIGAN J, PERERA K, SAMITA S, et al. The effects of an Ayurvedic medicinal toothpaste on clinical, microbiological and oral hygiene parameters in patients with chronic gingivitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel allocation clinical trial[J]. *Ceylon Med J*, 2016, 60(4):126-132.
- [45] PATEL K, TYAGI C, GOYAL S, et al. Identification of chebulinic acid as potent natural inhibitor of *M. tuberculosis* DNA gyrase and molecular insights into its binding mode of action[J]. *Comput Biol Chem*, 2015, 59:37-47.
- [46] ACHARYYA S, SARKAR P, SAHA DR, et al. Intracellular and membrane-damaging activities of methyl gallate isolated from *Terminalia chebula* against multidrug-resistant *Shigella* spp[J]. *J Med Microbiol*, 2015, 64(8):901-909.
- [47] NAYAK SS, ANKOLA AV, METGUD SC, et al. An in vitro study to determine the effect of *Terminalia chebula* extract and its formulation on *Streptococcus mutans*[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2014, 15(3):278-282.

(收稿日期:2017-10-31 修回日期:2018-05-30)

(编辑:段思怡)