

· 综述 ·

中药桔梗研究进展及其质量标志物预测初步分析

许伟辰¹, 罗子宸^{1,2}, 谢彤¹, 狄留庆², 郭青³, 单进军¹

(1. 南京中医药大学中医儿科学研究所, 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中药高效给药系统工程中心, 江苏 南京 210023; 3. 江苏省食品药品监督检验研究院, 江苏 南京 210008)

摘要: 桔梗是桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC 的干燥根, 主要含有皂苷、黄酮、多糖、甾醇和脂肪酸等化学成分, 现代研究表明其具有祛痰止咳、抗炎、抗肿瘤、降血糖、抗肥胖、免疫调节等药理作用。从桔梗化学成分、药理作用、体内过程、毒性及溶血性和质量标准等 5 个方面进行了系统综述, 并对其质量标志物进行了探讨, 以期为桔梗的进一步研究与开发提供参考。

关键词: 桔梗; 化学成分; 药理活性; 质量标志物

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-0482(2021)02-0294-09

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0294

引文格式: 许伟辰, 罗子宸, 谢彤, 等. 中药桔梗研究进展及其质量标志物预测初步分析[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2): 294-302.

Advance in Research on *Platycodonis Radix* and Preliminary Analysis of Its Quality Marker Prediction

XU Wei-chen¹, LUO Zi-chen^{1,2}, XIE Tong¹, DI Liu-qing², GUO Qing³, SHAN Jin-jun¹

(1. Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Institute of Pediatrics, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing, 210023, China; 3. Jiangsu Institute for Food & Drug Control, Nanjing, 210008, China)

ABSTRACT: *Platycodonis Radix* is the dried root of *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC, which mainly contains saponins, flavonoids, polysaccharides, sterols and fatty acids. Modern studies have shown that *Platycodonis Radix* has pharmacological effects such as expectant and cough relieving, anti-inflammatory, anti-tumor, hypoglycemic, anti-obesity and immunoregulation. In this paper, the chemical constituents, pharmacological activities, *in vivo* process, toxicity, hemolysis and quality standard of *Platycodonis Radix* were systematically reviewed, and the quality markers of *Platycodonis Radix* were also discussed, in order to provide reference for further research and development of *Platycodonis Radix*.

KEYWORDS: *Platycodonis Radix*; chemical composition; pharmacological activities; Q-marker

桔梗为桔梗科植物桔梗 *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC 的干燥根, 始载于《神农本草经》, 性平, 味苦、辛, 归肺经, 具有宣肺、利咽、祛痰和排脓的功效, 主治咳嗽痰多、胸闷不畅、咽痛音哑和肺痈吐脓^[1]。

桔梗是多年生草本植物, 在我国南北方皆有产出, 主产于安徽、河南、河北和内蒙古等地区, 国外如日本、朝鲜等地也有产出。随着药材需求量加大, 现

今的桔梗主要来源于栽培, 以安徽太和、山东淄博和内蒙古赤峰产量最为丰富^[2]。桔梗是一种传统药食同源的中药材, 不仅具有较好的药用价值, 还可作为一种食品, 我国朝鲜族人民将其制成泡菜食用。

本文从桔梗的化学成分、药理作用、体内过程、毒性及溶血性和质量标准等五个方面进行了综述, 并在此基础上进一步探讨其质量标志物, 为桔梗的研究和科学质量控制提供参考。

收稿日期: 2020-11-15

基金项目: 国家自然科学基金(81774156); 江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(Y Y-022); 江苏高校优势学科(中医学)建设工程资助项目(PAPD)

第一作者: 许伟辰, 男, 硕士研究生, E-mail: 18361199129@163.com

通信作者: 单进军, 男, 教授, 主要从事代谢组学与中医药研究, E-mail: dfsjj@163.com;

郭青, 女, 主任药师, 主要从事中药质量检验与分析研究, E-mail: guoqing850@sohu.com

1 化学成分

1.1 皂苷类化合物

从桔梗中分离得到的皂苷类化合物均为齐墩果烷型的五环三萜,桔梗皂苷上所连的糖基主要有 D-葡萄糖、D-木糖、D-芹糖、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖及其衍生物等,以 C-3 和 C-28 位连接形成糖苷键为主。迄今,已从桔梗中分离出皂苷类成分 89 种,根据结构可以分为以下 8 种,如图 1 所示,分别为 A:母核在 24 位连接 $-\text{CH}_2\text{OH}$;B:母核在 24 位连接 $-\text{CH}_3$;C:母核在 24 位连接 $-\text{COOR}$,1 位连接 $-\text{OR}$;D:母核 24 位和 2 位由酯键相连;E:母核在 24 位连接 $-\text{CH}_2\text{OH}$,16 位为羰基;F:母核在 23 位连接 $-\text{CH}_3$,24 位连接 $-\text{R}$,2 位连接 $-\text{OR}$,21 位连接 $-\text{OR}$,17 位连接 $-\text{COOH}$;G:母核在 28 位和 13 位由酯键相连,在 24 位连接 $-\text{OR}$,12 位连接 $-\text{CH}_3$;

H:母核在 23 和 24 位连接 $-\text{CH}_3$,3 位连接 $-\text{Glc}$,16 位连接 $-\text{OR}$,12 位连接 $-\text{OR}$,17 位连接 $-\text{COOH}$ 。见表 1。

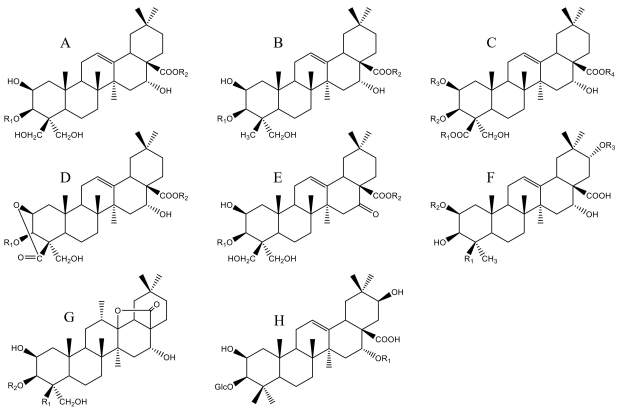


图 1 桔梗皂苷类化合物基本结构

表 1 桔梗皂苷类化合物

No	化合物	分子式	类型	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	参考文献
1	Platycodigenin	C ₃₀ H ₄₈ O ₇	A	H	H	—	—	[3]
2	Platycodin A(2"-O-Acetyl platycodin D)	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₉	A	Glc	S8	—	—	[3]
3	Platycodin C(3"-O-Acetyl platycodin D)	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₉	A	Glc	S7	—	—	[3]
4	Platycodin D	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₈	A	Glc	S4	—	—	[4]
5	Platycodin D2	C ₆₃ H ₁₀₂ O ₃₃	A	GEN	S4	—	—	[5]
6	Platycodin D3	C ₆₃ H ₁₀₂ O ₃₃	A	GEN	S4	—	—	[4]
7	Platycodin J	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₉	A	GlcA	S4	—	—	[6]
8	Platycodin K	C ₅₉ H ₉₂ O ₃₀	A	GlcA	S8	—	—	[6]
9	Platycodin L	C ₅₉ H ₉₂ O ₃₀	A	GlcA	S7	—	—	[6]
10	2"-O-Acetyl platycodin D2	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₄	A	LAM	S8	—	—	[7]
11	2"-O-Acetyl platycodin D3	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₄	A	GEN	S8	—	—	[7]
12	3"-O-Acetyl platycodin D2	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₄	A	LAM	S7	—	—	[8]
13	3"-O-Acetyl platycodin D3	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₄	A	GEN	S7	—	—	[7]
14	Deapi-Platycodin D	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₄	A	Glc	S3	—	—	[4]
15	Deapi-Platycodin D2	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₉	A	LAM	S3	—	—	[9]
16	Deapi-Platycodin D3	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₉	A	GEN	S3	—	—	[4]
17	Deapi-3"-O-acetyl platycodin D	C ₅₄ H ₈₆ O ₂₅	A	Glc	S5	—	—	[8]
18	Deapi-2"-O-acetyl platycodin D2	C ₆₀ H ₉₆ O ₃₀	A	LAM	S6	—	—	[7]
19	Platycoside A	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₉	A	LAM	S3	—	—	[10]
20	Platycoside B	C ₅₄ H ₈₆ O ₂₅	A	Glc	S6	—	—	[10]
21	Platycoside C	C ₅₄ H ₈₆ O ₂₅	A	Glc	S5	—	—	[10]
22	Platycoside E	C ₆₉ H ₁₁₂ O ₃₈	A	S1	S4	—	—	[11]
23	Platycoside F	C ₄₇ H ₇₆ O ₂₀	A	Glc	S2	—	—	[12]
24	Platycoside G1(Deapi-platycoside E)	C ₆₄ H ₁₀₄ O ₃₄	A	S1	S3	—	—	[13]
25	Platycoside G2	C ₅₉ H ₉₆ O ₃₀	A	GEN	S2	—	—	[13]
26	Platycoside I	C ₆₄ H ₁₀₄ O ₃₃	A	S1	S3	—	—	[12]
27	Platycoside J	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₃	A	Glc	S3	—	—	[12]
28	Platycoside K	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₇	A	LAM	H	—	—	[12]
29	Platycoside L	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₇	A	GEN	H	—	—	[12]
30	Platycoside P	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₅	A	LAM	S2	—	—	[14]

(续表一)

No	化合物	分子式	Type	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	参考文献
31	β -Gentiotriosylplatycodigenin	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₂	A	S1	Ara	—	—	[7]
32	3-O- β -D-Glucopyranosyl platycodigenin	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₂	A	Glc	H	—	—	[15]
33	3-O- β -D-Glucopyranosyl platycodigenin methyl ester	C ₃₇ H ₆₀ O ₁₂	A	Glc	CH ₃	—	—	[16]
34	3-O- β -Gentiotriosyl platycodigenin methyl ester	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₇	A	GEN	CH ₃	—	—	[16]
35	3-O- β -Laminaribiosyl platycodigenin methyl ester	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₇	A	LAM	CH ₃	—	—	[16]
36	Platycoside D	C ₆₉ H ₁₁₂ O ₃₇	B	S1	S4	—	—	[11]
37	Platycoside G3 (Polygalacin D3)	C ₆₃ H ₁₀₂ O ₃₂	B	GEN	S4	—	—	[13]
38	Platycoside H	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₈	B	GEN	S3	—	—	[12]
39	Platycoside N	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₄	B	GEN	S2	—	—	[17]
40	Polygalacic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	B	H	H	—	—	[3]
41	Polygalacin D	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₇	B	Glc	S4	—	—	[4]
42	Polygalacin D2	C ₆₃ H ₁₀₂ O ₃₂	B	LAM	S4	—	—	[7]
43	2'-O-Acetyl-polygalacin D	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₈	B	Glc	S8	—	—	[4]
44	2'-O-Acetyl-polygalacin D2	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₃	B	LAM	S8	—	—	[9]
45	3'-O-Acetyl-polygalacin D	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₈	B	Glc	S7	—	—	[4]
46	3'-O-Acetyl-polygalacin D2	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₃	B	LAM	S7	—	—	[9]
47	3'-O-Acetyl-polygalacin D3	C ₆₅ H ₁₀₄ O ₃₄	B	GEN	S7	—	—	[8]
48	Deapi-polygalacin D2	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₈	B	LAM	S3	—	—	[8]
49	Deapi-polygalacin D3	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₈	B	GEN	S3	—	—	[7]
50	Deapi-2'-O-acetyl polygalacin D2	C ₆₀ H ₉₅ O ₃₀	B	LAM	S6	—	—	[8]
51	Deapi-2'-O-acetyl polygalacin D3	C ₆₀ H ₉₅ O ₃₀	B	GEN	S6	—	—	[8]
52	Dexyl-2'-O-acetyl-polygalacin D3	C ₅₅ H ₈₇ O ₂₅	B	GEN	S9	—	—	[8]
53	β -Gentiobiosyl-platycodigenin	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₆	B	GEN	Ara	—	—	[7]
54	3-O- β -D-glucopyranosyl polygalacic acid	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₁	B	Glc	H	—	—	[18]
55	3-O- β -D-Laminaribiosyl polygalacic acid	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₆	B	LAM	H	—	—	[18]
56	Methyl-3-O- β -D-glucopyranosyl polygalacate	C ₃₇ H ₆₀ O ₁₁	B	Glc	CH ₃	—	—	[16]
57	Methyl-3-O- β -laminaribiosyl polygalacate	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₆	B	LAM	CH ₃	—	—	[16]
58	Platycogenic acid A	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	C	H	H	H	H	[3]
59	Platyconic acid A	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₉	C	H	Glc	H	S4	[5]
60	Platyconic acid B	C ₅₉ H ₉₂ O ₃₀	C	H	Glc	H	S7	[6]
61	Platyconic acid C	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₅	C	H	Glc	H	S3	[6]
62	Platyconic acid D	C ₅₄ H ₈₄ O ₂₆	C	H	Glc	H	S8	[6]
63	Platyconic acid E	C ₅₈ H ₉₂ O ₃₀	C	H	GEN	H	S3	[6]
64	Platycoside O	C ₅₃ H ₈₄ O ₂₅	C	CH ₃	Glc	H	S3	[19]
65	Platyconic acid A methyl ester	C ₅₈ H ₉₂ O ₂₉	C	CH ₃	Glc	H	S4	[5]
66	Methyl Platyconate A	C ₅₈ H ₉₂ O ₂₉	C	CH ₃	Glc	H	S4	[20]
67	Methyl 2-O-methyl platyconate A	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₉	C	CH ₃	Glc	CH ₃	S4	[20]
68	Dimethyl 2-O-methyl-3-O- β -D- Glucopyranosyl platycogenate A	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₃	C	CH ₃	Glc	CH	CH ₃	[16]

(续表二)

No	化合物	分子式	Type	R1	R2	R3	R4	参考文献
69	Dimethyl 3-O-β-D-glucopyranosyl Platycogenate A	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₃	C	CH ₃	Glc	H	CH ₃	[16]
70	Platycoside Q	C ₅₃ H ₈₂ O ₂₅	D	GEN	S2	—	—	[14]
71	Platycoside M-1	C ₃₆ H ₅₄ O ₁₂	D	Glc	H	—	—	[21]
72	Platycoside M-2	C ₄₇ H ₇₂ O ₂₀	D	Glc	S2	—	—	[21]
73	Platycoside M-3	C ₅₂ H ₈₀ O ₂₄	D	Glc	S3	—	—	[21]
74	Platyconic acid A lactone	C ₅₇ H ₈₈ O ₂₉	D	Glc	S4	—	—	[5]
75	Platyconic acid B lactone	C ₆₃ H ₉₈ O ₃₄	D	GEN	S4	—	—	[9]
76	Deapi-platyconic acid A lactone	C ₅₂ H ₈₀ O ₂₅	D	Glc	S3	—	—	[5]
77	Deapi-platyconic acid B lactone	C ₅₈ H ₉₀ O ₃₀	D	GEN	S3	—	—	[9]
78	Platycogenic acid A lactone	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	D	H	H	—	—	[5]
79	3-O-β-D-glucopyranosyl platycogenic acid A lactone methyl ester	C ₃₇ H ₅₆ O ₁₂	D	Glc	CH ₃	—	—	[16]
80	Platycodonoids A	C ₂₉ H ₄₆ O ₅	E	H	H	—	—	[15]
81	Platycodonoids B	C ₃₅ H ₅₆ O ₁₀	E	Glc	H	—	—	[15]
82	16-Oxo-platycodin D	C ₅₇ H ₉₀ O ₂₈	E	Glc	S4	—	—	[22]
83	Platycodsaponin A	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₆	F	CH ₃	Glc	Glc	—	[6]
84	Platycogenic acid B	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	F	COOH	H	H	—	[3]
85	Platycogenic acid C	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	F	CH ₃	H	H	—	[3]
86	3-O-β-D-glucopyranosyl-2β,12α,16α,23, 24-pentahydroxy-oleanane-28(13)-lactone	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₃	G	CH ₂ OH	Glc	—	—	[23]
87	3-O-β-D-glucopyranosyl-(1→3)-β-D-glucopyranosyl-2β, 12α,16α,23α-tetrahydroxy-oleanane-28(13)-lactone	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₇	G	CH ₃	LAM	—	—	[23]
88	Platycodon A	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₆	H	Glc	—	—	—	[24]
89	Platycodon B	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₅	H	Xyl	—	—	—	[24]

注:S1=Glc6-Glc6-Glc;S2=Ara2-rha;S3=Ara2-rha4-xyl;S4=Ara2-rha4-xyl3-api;S5=Ara2-rha(3-OAc)4-xyl;S6=Ara2-rha(2-OAc)4-xyl;S7=Ara2-rha(3-OAc)4-xyl3-api;S8=Ara2-rha(2-OAc)4-xyl3-api;S9=Ara2-rha(2-OAc);Glc=β-D-glucopyranosyl;Ara=α-L-arabinopyranosyl;Rha=α-L-rhamnopyranosyl;Xyl=β-D-xylopyranosyl;Api=β-D-apiofuranosyl;GlcA= D-glucuronic acid LAM(Laminaribiose)=Glc3-Glc;GEN(gentiobiose)=Glc6-Glc。

1.2 黄酮类化合物

目前已知从桔梗的花、茎、叶和种子中共分离出9种黄酮类化合物^[25-26]:飞燕草素二咖啡酰芦丁醇糖苷(1)、黄杉素(2)、(2*R*,3*R*)-黄杉素-7-*O*-α-*L*-吡喃鼠李糖基-(1→6)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷(3)、槲皮素-7-*O*-葡萄糖苷(4)、槲皮素-7-*O*-芸香糖苷(5)、木犀草素-7-*O*-葡萄糖苷(6)、芹菜素-7-*O*-葡萄糖苷(7)、木犀草素(8)和芹菜素(9)。李凌军等^[27]从桔梗根中分离得到蜜桔素。见图2。

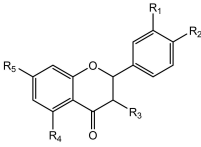
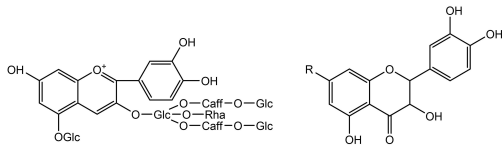


图2 黄酮类化合物结构

1.3 酚类化合物

桔梗根部和地上部分均检测到酚类成分的存在,目前已发现的酚类化合物有14种。Lee等^[28]从桔梗根部中检测出棕榈酸松柏醇酯、油酸松柏醇酯2种酚类化合物。Mazol等^[29]从桔梗地上部分检测出咖啡酸、绿原酸、阿魏酸、异阿魏酸、间香豆酸、对香豆酸、3,4-二甲氧基肉桂酸、间羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、2-羟基-4-甲氧基苯甲酸、2,3-二羟基苯甲酸和高香草酸共12种酚类化合物。

1.4 多糖类化合物

桔梗根中多糖是大量果糖聚成,主要为桔梗聚

糖和菊糖型果聚糖,其中已经鉴定出结构的桔梗聚糖是 GF2~GF9^[30]。

1.5 其他成分

桔梗根中含有 α -菠菜甾醇和其葡萄糖苷、 Δ^7 -豆甾醇和白桦脂醇等甾醇类化合物。桔梗根中有 16 种以上的氨基酸,包括了 8 种必需氨基酸,占总氨基酸的 6.44%。桔梗中分离出的脂肪酸共 34 种,包括了亚油酸、棕榈油酸和亚麻酸等 15 种不饱和脂肪酸,棕榈酸、硬脂酸和花生酸等 19 种饱和脂肪酸^[31]。Chen 等^[32]从桔梗根中分离出 Platetyolin A、Platetyolin B 和 Lobetyolin 三种聚乙炔类化合物。

2 药理作用

2.1 镇咳祛痰作用

Shin 等^[33]发现在体内和体外实验中桔梗中的 Platycodin D 和 Platycodin D3 增加了气道粘蛋白的释放,改善了气道呼吸功能。Ryu 等^[34]通过体内体外实验研究发现桔梗根水提液可以刺激气管腔黏液分泌,诱发咳嗽反射从而促进痰液排出。

2.2 抗炎作用

桔梗皂苷 D (Platycodin D)是桔梗中一种三萜皂苷类化合物,Gao 等^[35]发现桔梗皂苷 D 通过激活 Nrf2 和抑制 NF- κ B 信号通路对减轻吸烟导致的肺部炎症。Fu 等^[36]研究发现桔梗皂苷 D 可以通过抑制 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生,激活 LXR α -ABCA1 信号通路治疗 LPS 诱导的神经胶质细胞炎症。

2.3 抗肿瘤作用

桔梗的抗肿瘤作用在国内外有较多的研究,桔梗中的皂苷类成分因其抗肿瘤活性引起了广泛关注。Zhang 等^[37]研究发现桔梗皂苷 D 可以增加口腔细胞鳞状细胞癌细胞中 I κ B κ 蛋白的表达,降低了磷酸化 NF- κ Bp65、MMP-9 和 MMP-2 表达,抑制了 NF- κ B 信号通路,从而对癌细胞的生长进行抑制。Li 等^[38]将顺铂和桔梗联合给以 A549 细胞,影响了 PI3K/Akt 信号通路,促进了细胞的凋亡,表明桔梗对顺铂有增强效用的作用。

2.4 抗肥胖作用

Hwang 等^[39]探究了桔梗对高脂饮食诱发的肥胖小鼠的减肥机制,桔梗提取物降低血浆中甘油三酯、总胆固醇、瘦素和低密度脂蛋白胆固醇的水平,增加了高密度脂蛋白胆固醇和脂联素的水平,抑制脂肪基因如脂肪酸合成酶和脂蛋白脂酶等的表达,增强脂肪分解基因如解偶联蛋白 2 等的表达,促进

甘油三酯的代谢和排泄来帮助减肥。另有研究发现桔梗皂苷 D 可以降低脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2(PPAR γ 2)和 CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α)的表达,增加 AMP 激活性蛋白激酶 α (AMPK α)表达,从而降低了脂肪的积累达到抗肥胖的作用^[40]。

2.5 保肝作用

Khanal 等^[41]发现桔梗总皂苷可以通过抑制酒精诱导的 CYP2E1 蛋白的表达升高,AMPK α 和乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化的恢复来抑制了肝中甘油三酯的积累来治疗酒精性脂肪肝。Ke 等^[42]发现桔梗通过调节乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化、脂肪酸合成酶的表达以及 PI3K/Akt/GSK3 β 通路来改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝。Liu 等^[43]发现桔梗皂苷 D 通过对 JNK/c-Jun 通路的调节,诱导肝星状细胞的自噬与凋亡来减轻肝纤维化。

2.6 抗氧化作用

Sheng 等^[44]对桔梗中分离得到的硒多糖进行研究,通过对过氧化氢诱导的大鼠嗜铬细胞瘤细胞使用不同剂量的硒多糖预处理,发现硒多糖预处理可以抑制细胞活力的降低,降低细胞凋亡率,提高了超氧化物歧化酶的活性,降低了丙二醛的水平,表明硒多糖是一种潜在的抗氧化剂。Shi 等^[45]使用桔梗皂苷 D 在 H₂O₂ 诱导的早衰细胞上,发现桔梗皂苷 D 可以改善线粒体的内源性氧化损伤,有抗氧化和抗衰老的作用。

2.7 增强免疫力作用

从桔梗中提取的多糖类成分具有增强免疫力的作用,Pang 等^[46]对桔梗中的菊糖型果聚糖进行研究,发现其对肠上皮细胞有较好的免疫调节作用并且对抗炎因子的表达有刺激作用。Noh 等^[47]发现桔梗水提液能够增强细胞活性,能对环磷酰胺治疗的大鼠体内的白细胞、中性粒细胞减少的恢复,提高血清中炎症细胞因子(TNF- α 、IFN- γ 、IL-2 和 IL-12)和免疫球蛋白(IgG 和 IgA)的水平,从而减轻了环磷酰胺导致的免疫抑制的损伤。

2.8 保护心血管作用

Luo 等^[48]对桔梗皂苷 D 在血小板功能以及血栓形成中的作用进行了研究,发现桔梗皂苷 D 可以抑制血小板聚集和组织血栓的形成。Choi 等^[49]发现桔梗皂苷 D 通过抑制 LXR-IDOL 途径诱导低密度脂蛋白受体(LDLR)表达从而提高 LDL-C 的摄取,表明桔梗皂苷 D 可以作为动脉粥样硬化心血管

疾病的潜在选择。

2.9 其他作用

Zhang 等^[50]研究发现桔梗总皂苷通过抑制 NF- κ B 的活性和调节 PI3K/Akt 信号通路来保护顺铂造成的肾损伤。Kim 等^[51]发现桔梗根提取物可以激活 EPK1/2 信号通路来增加突触形成,进而增强小鼠认知功能。Kim 等^[52]发现桔梗总皂苷可以通过改善骨骼肌蛋白质合成和线粒体功能来增强运动功能。

3 体内过程研究

本课题组比较了灌胃桔梗皂苷 D 和桔梗提取物后桔梗皂苷 D 在大鼠体内药代动力学的差异,发现在灌胃 20 mg/kg 的桔梗皂苷 D 和等量桔梗皂苷 D 的桔梗提取物后,分别在 30 min 和 75 min 达到最大血药浓度,各为 44.5 ng/mL 和 17.94 ng/mL,药物浓度-时间曲线下面积(AUC)各为 $(73 \pm 24.17) \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 和 $(96.06 \pm 48.51) \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$,说明桔梗提取物中桔梗皂苷 D 的吸收入血程度更高^[53]。对于复方中桔梗皂苷 D 的体内过程,课题组也有研究,灌胃桔梗甘草药对发现甘草提高了桔梗中桔梗皂苷 D 的最大血药浓度和药物浓度-时间曲线下面积(AUC),同时延长了半衰期($T_{1/2}$)^[54]。

Kwon 等^[55]通过口服和静脉给药桔梗皂苷 D (30 mg/kg 和 0.5 mg/kg),口服桔梗皂苷 D 时,最大血药浓度 $(788 \pm 491) \text{ ng/mL}$,血药浓度达峰时间($T_{\max}$)为 $(2.13 \pm 1.3) \text{ h}$,药物浓度-时间曲线下面积(AUC)为 $(5\,042 \pm 2\,580) \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$,半衰期($T_{1/2}$)为 $(5.42 \pm 1.9) \text{ h}$,生物利用度为 1.89%;静脉注射时的半衰期($T_{1/2}$)为 $(2.14 \pm 0.18) \text{ h}$,药物浓度-时间曲线下面积(AUC)为 $(3\,843 \pm 538) \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ 。

4 毒性及溶血性研究

Cha 等^[56]通过对 SD 大鼠分别给予高中低 3 个剂量组[3 000、1 000、500 mg/(kg·d)]13 周桔梗水提物,发现肝脏小叶中心型肝细胞肥大的发生率增加,甲状腺弥漫性滤泡细胞肥大,但这些被认为是适应性变化,同时 3 个剂量组都未出现靶器官,表明口服桔梗水提物 3 000 mg/(kg·d)剂量以下没有毒性。Lee 等^[57]研究了小鼠口服桔梗皂苷 D 的毒性,以 2 000、1 000、500、250、125 mg/kg 进行灌胃未发现死亡,且组织病理学也未发现有异常变化,表明 2 000 mg/kg 以下的口服剂量对小鼠没有毒性。

Sun 等^[58]对桔梗中桔梗皂苷 D(Platycodin D:PD)、桔梗皂苷 D₂(Platycodin D₂:PD₂)、桔梗皂苷

D₃(Platycodin D₃:PD₃)、桔梗皂苷 E(Platycodin E:PE)、去芹糖桔梗皂苷 E(Deapi-Platycodin E:DPE)、远志皂苷 D₂(Polygalacin D₂:PGD)和 platycoside A(PA)的溶血性做了研究,结果显示溶血活性顺序是 $\text{PGD} \approx \text{PD} > \text{PD}_2 > \text{PA} > \text{PD}_3 > \text{PE} > \text{DPE}$,其溶血性随着 C-3 位的糖数目的增加和 C-28 位的糖数目减少而变化。

5 质量标准研究

2020 年版《中国药典》对桔梗的性状、鉴别、检查、浸出物和含量测定做出了规定,并通过 HPLC-ELSD 检测桔梗中桔梗皂苷 D 的含量来评判桔梗质量,即按干燥品计算,含桔梗皂苷 D 的含量不得少于 0.10%。

谭玲玲等^[59]对 17 个产地的桔梗中的总皂苷和桔梗皂苷 D 分别使用称重法和 HPLC-UV 进行测定,发现桔梗总皂苷的含量和桔梗皂苷 D 的含量没有必然联系。蒋龄周等^[60]使用 HPLC-ELSD,通过一测多评法对桔梗中桔梗皂苷 D、桔梗皂苷 D₃ 和桔梗皂苷 E 的含量进行测定。喻格等^[61]使用气相色谱-质谱联用法测定了桔梗中的挥发油成分。司雨柔等^[62]使用傅里叶变换红外光谱和显微红外光谱对不同产地的桔梗中化学成分的红外光谱图库进行分析,发现同省不同产地没有较大的区别,不同省的桔梗中物质成分和含量有一定的差异。陈宝等^[63]使用 UPLC 技术同时测定不同产地桔梗中的 13 种核苷类物质,发现不同产地中的核苷差异较大。许传莲等^[64]对不同采收期的桔梗中桔梗皂苷 D 含量进行测定,发现桔梗皂苷 D 含量在春季 4 月时较低,5 月开始上升,9 月和 10 月的桔梗中桔梗皂苷 D 含量达到最高,进入秋冬季 11 月后,含量开始下降。宋健等^[65]探究了不同生长年限和桔梗药材的质量关系,发现一年生药材质地较轻且各主要成分含量较低,三年生药材和两年生药材一样质地粗重,但多糖成分和桔梗皂苷 D 的含量较多,总皂苷含量比两年生药材的含量有所降低。黄力等^[66]使用反相高效液相色谱法探究不同干燥方法对桔梗药材中桔梗皂苷 D 的含量的影响,分别对新鲜药材进行晒干、60℃烘干、80℃烘干和微波干燥处理,结果显示桔梗皂苷 D 的含量由高到低为 80℃烘干>60℃烘干>微波干燥>晒干。付志文等^[67]则是发现烘干处理和晒干处理对于桔梗总皂苷的含量影响不大。本课题组^[68]对 10 省 58 批药材进行了性状、浸出物、桔梗皂苷 D 含量及指纹图谱的比较,发现不同产地

的药材性状有一定的差异,浸出物、桔梗皂苷 D 含量差异较大,所含成分大致相同,但在含量方面有较大差异;在这 58 批药材中浸出物含量最高的为吉林省,桔梗皂苷 D 含量最高的为四川省。

6 对桔梗质量标志物研究的分析与思考

刘昌孝院士在 2016 年提出中药质量标志物(Q-marker)的概念,明确中药质量标志物的基本条件^[69]是:①存在于中药材和中药产品中固有的次生代谢物,或加工制备过程中形成的化学物质;②来源某药材(饮片)特有的而不是来源于其他药材的化学物质;③有明确的化学结构和生物活性;④可以进行定性鉴别和定量测定的物质;⑤按中医配伍组成的方剂“君”药首选原则,兼顾“臣”“佐”“使”药的代表性物质。

桔梗中的成分复杂,主要有三萜皂苷类、黄酮类和多糖类等成分,但桔梗的药用部位是根部,根部含有成分为三萜皂苷类、多糖类、酚类、脂肪酸、甾醇、氨基酸和聚乙炔类和黄酮类化合物,所以将以上几类成分列入桔梗质量标志物的选择中,而化学成分作为质量标志物需有定性和定量测定的方法,皂苷类成分一般是测定其总皂苷或特征性皂苷成分如桔梗皂苷 D 作为质量评价指标,而多糖类成分因其结构复杂,定性较为困难,一般测定其中总多糖成分含量作为质量评价指标,对于桔梗中的其他成分则需要发展新的制备方法和检测技术。

药性和药效反映了中药的有效性,将药性和药效纳入质量评价中可以更好体现中药质量评价的完整性。桔梗苦、辛,平,归肺经。现代研究表明苦味多源于生物碱类成分,辛多源于挥发油、皂苷及生物碱类成分,因此将皂苷类成分作为质量标志物的参考。桔梗在现代药理学研究中发现具有祛痰镇咳、抗炎、抗肥胖等作用,主要发挥效用物质是皂苷类成分如桔梗皂苷 D 和多糖类成分如桔梗菊糖型果聚糖,可将桔梗皂苷 D 和菊糖型果聚糖作为质量标志物的选择参考。同时,药物发挥效用需要进入血液中,达到有效浓度,桔梗中具有的有效成分如皂苷类和多糖类成分,胃肠吸收差,通常在肠道菌的作用下生成次级代谢产物发挥效用,对于桔梗中入血成分尚未明确,因此这一方面的内容有待进一步研究。

处方配伍是指质量评价需要结合临床应用方面,针对处方配伍环境和临床应用时起效成分来确定作为质量评价的成分。桔梗一般与其他药进行配伍使用,如桔梗在桔梗汤中的使用,桔梗汤最早记载

于《伤寒论》中,具有宣肺利咽、清热解毒的功效,现代研究表明,桔梗汤所具有的宣肺止咳、利咽解毒和祛痰排脓功效的活性成分为桔梗中皂苷类成分^[70],所以将桔梗中皂苷类成分作为该处方的质量评价成分。

现行的 2020 年版《中国药典》对桔梗质量评价方面仍有待进一步完善,本文提出结合中药质量标志物的研究思路对桔梗质量评价进行拓展与延伸,为今后开展桔梗质量研究提供些许参考。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [2] 张岩,魏建和,刘娟,等. 三大主产地桔梗营养成分分析及评价[J]. 中国现代中药,2019,21(2): 21: 194-198.
- [3] KUBOTA T, KITATANI H, HINOH H. The structure of platycogenic acids A, B, and C, further triterpenoid constituents of *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle[J]. J Chem Soc D, 1969(22): 1313.
- [4] HA YW, NA YC, HA IJ, et al. Liquid chromatography/mass spectrometry-based structural analysis of new platycoside metabolites transformed by human intestinal bacteria[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51(1): 202-209.
- [5] CHOI YH, YOO DS, CHOI CW, et al. Platyconic acid A, a genuine triterpenoid saponin from the roots of *Platycodon grandiflorum*[J]. Molecules, 2008, 13(11): 2871-2879.
- [6] IDA Y, FUKUMURA M, IWASAKI D, et al. Eight new oleanane-type triterpenoid saponins from *Platycodon* root[J]. Heterocycles, 2010, 81(12): 2793.
- [7] NA YC, HA YW, KIM YS, et al. Structural analysis of platycosides in *Platycodi Radix* by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr A, 2008, 1189(1/2): 467-475.
- [8] JEONG EK, HA IJ, KIM YS, et al. Glycosylated platycosides: Identification by enzymatic hydrolysis and structural determination by LC-MS/MS[J]. J Sep Sci, 2014, 37(1/2): 61-68.
- [9] CHOI YH, YOO DS, CHA MR, et al. Antiproliferative effects of saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* on cultured human tumor cells[J]. J Nat Prod, 2010, 73(11): 1863-1867.
- [10] NIKAIIDO T, KOIKE K, MITSUNAGA K, et al. Triterpenoid saponins from root of *Platycodon grandiflorum*[J]. Nat Med, 1998, 52:54-9.
- [11] NIKAIIDO T, KOIKE K, MITSUNAGA K, et al. Two new triterpenoid saponins from *Platycodon grandiflorum* [J]. Chem Pharm Bull, 1999, 47(6): 903-904.
- [12] FU WW, SHIMIZU N, DOU DQ, et al. Five new triterpenoid saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2006, 54(4): 557-560.
- [13] HE ZD, QIAO CF, HAN QB, et al. New triterpenoid sapo-

- nins from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Tetrahedron, 2005, 61(8): 2211-2215.
- [14] QIU L, XIAO Y, LIU YQ, et al. Platycosides P and Q, two new triterpene saponins from *Platycodon grandiflorum* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(5): 419-425.
- [15] ZHAN Q, ZHANG F, SUN LN, et al. Two new oleanane-type triterpenoids from *Platycodi Radix* and anti-proliferative activity in HSC-T6 cells [J]. Molecules, 2012, 17(12): 14899-14907.
- [16] ISHII H, TORI K, TOZYO T, et al. Saponins from roots of *Platycodon grandiflorum*. Part 1. Structure of prosapogenins [J]. J Chem Soc, 1981, 1981: 1928.
- [17] LI W, ZHANG W, XIANG L, et al. Platycoside N: A new oleanane-type triterpenoid saponin from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Mol Basel Switz, 2010, 15(12): 8702-8708.
- [18] 付文卫, 侯文彬, 窦德强, 等. 桔梗中远志酸型皂苷的化学研究 [J]. 药学学报, 2006, 41(4): 358-360.
- [19] FU WW, FU JN, ZHANG WM, et al. Platycoside O, a new triterpenoid saponin from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Molecules, 2011, 16(6): 4371-4378.
- [20] ISHII H, TORI K, TOZYO T, et al. Saponins from roots of *Platycodon grandiflorum*. Part 2. Isolation and structure of new triterpene glycosides [J]. J Chem Soc, 1984(10): 661-668.
- [21] FU WW, SHIMIZU N, TAKEDA T, et al. New A-ring lactone triterpenoid saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2006, 54(9): 1285-1287.
- [22] LI W, XIANG L, ZHANG J, et al. A new triterpenoid saponin from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Chin Chem Lett, 2007, 18(3): 306-308.
- [23] ZHANG L, LIU ZH, TIAN JK. Cytotoxic triterpenoid saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* [J]. Molecules, 2007, 12(4): 832-841.
- [24] MA GX, GUO WJ, ZHAO LZ, et al. Two new triterpenoid saponins from the root of *Platycodon grandiflorum* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2013, 61(1): 101-104.
- [25] GOTO T, TADAOKONDO, TAMURA H, et al. Structure of platyconin, a diacylated anthocyanin isolated from the Chinese bell-flower *Platycodon grandiflorum* [J]. Tetrahedron Lett, 1983, 24(21): 2181-2184.
- [26] INADA A, MURATA H, SOMEKAWA M, et al. Phytochemical studies of seeds of medicinal plants II: A new dihydroflavonol glycoside and a new 3-methyl-1-butanol glycoside from seeds of *Platycodon grandiflorum* A. DE CANDOLLE [J]. Chem Pharm Bull, 1992, 40(11): 3081-3083.
- [27] 李凌军, 刘振华, 陈赞, 等. 桔梗的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2006(18): 1506-1509.
- [28] LEE JY, YOON JW, KIM CT, et al. Antioxidant activity of phenylpropanoid esters isolated and identified from *Platycodon grandiflorum* A. DC [J]. Phytochemistry, 2004, 65(22): 3033-3039.
- [29] MAZOL I, GLESK M, CISOWSKI W. Polyphenolic compounds from *Platycodon grandiflorum* A. DC [J]. Acta Pol Pharm, 2004, 61(3): 203-208.
- [30] OKA M, OTA N, MINO Y, et al. Studies on the conformational aspects of inulin oligomers [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1992, 40(5): 1203-1207.
- [31] 宫勋, 王建刚. 桔梗中脂肪酸成分的 GC-MS 分析 [J]. 安徽农业科学, 2010, 38(22): 11780-11782.
- [32] CHEN B, LIU ZB, ZHANG YW, et al. Application of high-speed counter-current chromatography and HPLC to separate and purify of three polyacetylenes from *Platycodon grandiflorum* [J]. J Sep Sci, 2018, 41(3): 789-796.
- [33] SHIN CY, LEE WJ, LEE EB, et al. Platycodin D and D3 increase airway mucin release *in vivo* and *in vitro* in rats and hamsters [J]. Planta Med, 2002, 68: 221-225.
- [34] RYU J, LEE HJ, PARK SH, et al. Effects of the root of *Platycodon grandiflorum* on airway mucin hypersecretion *in vivo* and platycodin D(3) and deapi-platycodin on production and secretion of airway mucin *in vitro* [J]. Phytomedicine, 2014, 21(4): 529-533.
- [35] GAO W, GUO Y, YANG HX. Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 47: 53-58.
- [36] FU YH, XIN ZY, LIU B, et al. Platycodin D inhibits inflammatory response in LPS-stimulated primary rat microglia cells through activating LXR α -ABCA1 signaling pathway [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1929.
- [37] ZHANG ZY, ZHAO MC, ZHENG WX, et al. Platycodin D, a triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorum*, suppresses the growth and invasion of human oral squamous cell carcinoma cells via the NF- κ B pathway [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2017, 31(9): 1-10.
- [38] LI Y, WU YY, XIA Q, et al. *Platycodon grandiflorus* enhances the effect of DDP against lung cancer by down regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109496.
- [39] HWANG KA, HWANG YJ, IM PR, et al. *Platycodon grandiflorum* extract reduces high-fat diet-induced obesity through regulation of adipogenesis and lipogenesis pathways in mice [J]. J Med Food, 2019, 22(10): 993-999.
- [40] LEE EJ, KANG M, KIM YS. Platycodin D inhibits lipogenesis through AMPK α -PPAR γ 2 in 3T3-L1 cells and modulates fat accumulation in obese mice [J]. Planta Med, 2012, 78(14): 1536-1542.
- [41] KHANAL T, CHOI JH, HWANG YP, et al. Protective effects of saponins from the root of *Platycodon grandiflorum* against fatty liver in chronic ethanol feeding via the activation of AMP-dependent protein kinase [J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(11): 2749-2754.

- [42] KE WX, WANG P, WANG XH, et al. Characterization of inulin-type fructan from platycodon grandiflorus and study on its prebiotic and immunomodulating activity[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): E480.
- [43] LIU YM, CONG S, CHENG Z, et al. Platycodin D alleviates liver fibrosis and activation of hepatic stellate cells by regulating JNK/c-JUN signal pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876: 172946.
- [44] SHENG Y, LIU G, WANG M, et al. A selenium polysaccharide from *Platycodon grandiflorum* rescues PC12 cell death caused by H₂O₂ via inhibiting oxidative stress[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104(pt a): 393-399.
- [45] SHI CY, LI Q, ZHANG XY. Platycodin D protects human fibroblast cells from premature senescence induced by H₂O₂ through improving mitochondrial biogenesis[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9/10): 598-608.
- [46] PANG DJ, HUANG C, CHEN ML, et al. Characterization of inulin-type fructan from *Platycodon grandiflorus* and study on its prebiotic and immunomodulating activity[J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1199.
- [47] NOH EM, KIM JM, LEE HY, et al. Immuno-enhancement effects of *Platycodon grandiflorum* extracts in splenocytes and a cyclophosphamide-induced immunosuppressed rat model[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 322.
- [48] LUO Q, WEI GY, WU XQ, et al. Platycodin D inhibits platelet function and *Thrombus* formation through inducing internalization of platelet glycoprotein receptors[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 311.
- [49] CHOI YJ, LEE SJ, KIM HI, et al. Platycodin D enhances LDLR expression and LDL uptake via down-regulation of I-DOL mRNA in hepatic cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19834.
- [50] ZHANG WZ, HOU JG, YAN XT, et al. *Platycodon grandiflorum* saponins ameliorate cisplatin-induced acute nephrotoxicity through the NF- κ B-mediated inflammation and PI3K/Akt/apoptosis signaling pathways[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): E1328.
- [51] KIM JI, JEON SG, KIM KA, et al. *Platycodon grandiflorus* root extract improves learning and memory by enhancing synaptogenesis in mice *Hippocampus* [J]. *Nutrients*, 2017, 9(7): E794.
- [52] KIM YA, JIN SW, OH SH, et al. *Platycodon grandiflorum*-derived saponin enhances exercise function, skeletal muscle protein synthesis, and mitochondrial function[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118: 94-104.
- [53] SHAN JJ, ZOU JS, XIE T, et al. Pharmacokinetics, intestinal absorption and microbial metabolism of single platycodin D in comparison to *Platycodi Radix* extract [J]. *Pharmacogn Mag*, 2015, 11(44): 750-755.
- [54] SHAN JJ, ZOU JS, XIE T, et al. Effects of Gancan on pharmacokinetic profiles of platycodin D and deapio-platycodin D in Jiegeng[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 170: 50-56.
- [55] KWON M, JI HK, GOO SH, et al. Involvement of intestinal efflux and metabolic instability in the pharmacokinetics of platycodin D in rats[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 32(5): 248-254.
- [56] CHA SB, LI Y, BAE JS, et al. Evaluation of 13-week subchronic toxicity of *Platycodon grandiflorus* (Jacq.) A. DC. root extract in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113621.
- [57] LEE WH, GAM CO, KU SK, et al. Single oral dose toxicity test of platycodin d, a saponin from platycodin *Radix* in mice [J]. *Toxicol Res*, 2011, 27(4): 217-224.
- [58] SUN HX, CHEN LQ, WANG JJ, et al. Structure-function relationship of the saponins from the roots of *Platycodon grandiflorum* for hemolytic and adjuvant activity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2047-2056.
- [59] 谭玲玲, 侯晓敏, 胡正海. 不同产地桔梗药材中桔梗总皂苷和桔梗皂苷 D 的测定[J]. *中草药*, 2015, 46(11): 1682-1684.
- [60] 蒋龄周, 龚祖芳. 一测多评法同时测定桔梗中 3 种桔梗皂苷的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(5): 729-732.
- [61] 喻格, 朱丽丽, 张玲. 气相色谱-质谱联用法测定桔梗中挥发油成分[J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(11): 1373-1378.
- [62] 司雨柔, 高韵, 解政莹, 等. 不同产地桔梗的红外光谱整体成分鉴别研究[J]. *化学试剂*, 2021, 43(2): 210-215.
- [63] 陈宝, 王燕华, 王玉方, 等. UPLC 法同时测定不同产地桔梗中 13 种核苷类成分[J]. *中药材*, 2018, 41(2): 381-384.
- [64] 许传莲, 郑毅男, 杨腊虎, 等. HPLC 法测定不同采收期及不同部位桔梗中桔梗皂苷 D 含量[J]. *吉林农业大学学报*, 2001, 23(1): 58-60, 64.
- [65] 宋健, 包华音, 王颖, 等. 桔梗生长年限和采收期与质量的相关性研究[J]. *齐鲁药事*, 2011, 30(6): 313-315.
- [66] 黄力, 金传山, 吴德玲. 不同干燥方法对桔梗中桔梗皂苷 D 含量的影响[J]. *安徽中医学院学报*, 2010, 29(3): 69-71.
- [67] 付志文, 王玲, 董其亭, 等. 不同加工工艺对桔梗浸出物及总皂苷含量的影响[J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(5): 579-580.
- [68] 曾静凯, 郭青. 不同产地桔梗性状、浸出物、桔梗皂苷 D 含量及 HPLC 指纹图谱比较[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(24): 62-70.
- [69] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. *药学报*, 2019, 54(2): 187-196, 186.
- [70] 单进军, 邹德霜, 徐建亚, 等. 桔梗汤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 304-306.

(编辑:董宇)