

了哥王化学成分与生物活性研究进展

尹震花, 张娟娟, 陈 林, 郭庆丰, 张 伟*, 康文艺

郑州市药用资源研究重点实验室, 黄河科技学院, 河南 郑州 450063

摘 要: 了哥王 *Wikstroemia indica* 为瑞香科茛菪花属植物。研究发现了哥王中含有酸类、醇或酯类、醌类、甾体类、香豆素类、木脂素类、黄酮类、萜类、二芳基庚烷类等化合物, 具有抗菌、抗病毒、细胞毒、抗炎等活性, 主要以香豆素类、黄酮类、醌类和木脂素类成分为对象对了哥王进行含量测定及质量评价。此外, 了哥王作为一种有毒中药, 通过炮制方法可以降低其毒性, 但是其化学成分与药理活性的关系尚需进一步的研究。对国内外 2010—2017 年有关了哥王化学成分、生物活性及其成分检测等方面的研究进行归纳总结, 以期为其深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 了哥王; 酸类; 醇类; 酯类; 醌类; 抗菌; 抗病毒

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)08-1964-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.034

Research progress on chemical constituents and biological activities of *Wikstroemia indica*

YIN Zhen-hua, ZHANG Juan-juan, CHEN Lin, GUO Qing-feng, ZHANG Wei, KANG Wen-yi

Zhengzhou Key Laboratory of Medicinal Resources Research, Huanghe Science and Technology University, Zhengzhou 450063, China

Abstract: *Wikstroemia indica* as a Chinese herbal medicine, belonging to family Thymelaeaceae, was the root and root bark of the plant. Studies found that *W. indica* had acids, alcohols or esters, quinones, steroids, coumarins, lignans, flavonoids, terpenes, diarylheptanes, and fat-soluble ingredients, and has the effects of antibacterial, anti-virus, cytotoxic, and anti-inflammatory activities etc. The contents of coumarins, flavonoids, quinones, and lignans were measured and applied quality evaluation. In addition, as a toxic Chinese herbal medicine, the toxicity of *W. indica* could be reduced by processing methods, so further research is needed to confirm the relationship between the compound and its pharmacological activity. In this paper, the researches from 2010 to 2017 on chemical constituents, biological activities, and components detection of *W. indica* were collected and summarized, aiming to provide reference for further research and development on *W. indica*.

Key words: *Wikstroemia indica* (Linne) C. A. Meyer; acids; alcohols; esters; quinones; antibacterial; antiviral

了哥王 *Wikstroemia indica* (Linn. C. A. Meyer) 为瑞香科(Thymelaeaceae)茛菪花属 *Wikstroemia* Endl. 植物, 又名南岭茛菪花、地棉皮、山棉皮等, 产自广东、海南、广西、福建、台湾、湖南、四川、贵州、云南、浙江等省区。了哥王全株有毒, 目前被使用的药用部位为其干燥的根及根皮, 茎皮纤维可作造纸原料^[1]。国内外文献对了哥王的化学成分和药理作用已有报道^[2-3], 为了更好地利用了哥王资源, 本文在前人研究的基础上, 对国内外 2010—2017 年有

关了哥王化学成分、药理作用及成分检测方面的研究进展进行总结, 为其进一步开发利用提供科学依据。

1 化学成分

了哥王根及根皮的主要成分为香豆素类、木脂素类、黄酮类, 此外还含有酸、醇或酯类、醌类、甾体类、萜类、二芳基庚烷类等化合物。近年来, 一些研究者陆续从了哥王根及根皮中首次分离得到了酸类、酯类、萜类、香豆素类、木脂素类、黄酮类等成分。

收稿日期: 2018-01-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31501552); 河南省科技厅产学研合作项目(182107000033); 河南省教育厅高等学校重点科研项目(18A360019)

作者简介: 尹震花(1986—), 硕士, 讲师, 研究方向为中药活性成分研究与开发。E-mail: yinzhenhua1000@126.com

*通信作者 张 伟(1974—), 硕士, 教授, 研究方向为中药活性成分研究与开发。Tel: (0371)69083296 E-mail: 810641257@qq.com

1.1 酸、醇或酯类

易文燕等^[4]利用各种色谱分离技术从了哥王干燥根茎主要毒性部位的醋酸乙酯部位分离得到 3 个酸类和 2 个酯类成分, 分别为棕榈酸 (1)、阿魏酸 (2)、没食子酸 (3)、硬脂酸甲酯 (4)、邻苯二甲酸二丁酯 (5)。国光梅等^[5]从了哥王干燥根茎的石油醚部位分离得到了 (*E*)-2,4-十四碳二烯酸甲酯 (6)。尹永芹等^[6]从了哥王根皮的醋酸乙酯部位分离得到了对羟基苯甲酸 (7) 和苯甲酸 (8)。邵萌等^[7]从了哥王干燥根茎的醋酸乙酯部位分离得到了绿原酸 (9) 和对羟基苯甲酸 (7)。么焕开等^[8]从了哥王干燥根及根皮中分离得到 29-二十九内酯 (10, 结构式略)、正十八烷醇 (11)。Sun 等^[9]从了哥王根茎中分离得到二十烷酸 (12)。

近年来, 了哥王脂溶性成分的研究也越来越受到学者的关注, 其主要成分类型为脂肪酸及其酯类等。刘明等^[10]采用石油醚萃取了哥王 95%乙醇提取

物, 通过气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 技术对其中的化学成分进行分离分析, 从中鉴定出 50 种化合物, 占总流出峰面积的 85.3%。其主要为脂肪酸类等物质, 脂肪酸类中棕榈酸 (1, 19.984%)、亚油酸 (13, 15.781%)、油酸 (14, 13.784%)、亚油酸甲酯 (15, 6.035%) 等含量较高。吴鹏等^[11]采用 GC-MS 技术分析了了哥王石油醚萃取部位的挥发性成分, 从中鉴定出 9 个化合物, 主要为脂肪酸和脂肪酸甲酯, 其中棕榈酸 (1, 22.05%)、棕榈酸甲酯 (16, 29.50%)、油酸甲酯 (17, 13.31%)、硬脂酸甲酯 (4, 9.59%) 是其主要成分, 此外还有油酸 (14, 3.61%)、硬脂酸 (18, 2.02%)、亚油酸甲酯 (15, 4.20%)、二十烷酸甲酯 (19, 1.82%) 和珍珠酸甲酯 (20, 1.72%) 等脂肪酸。从了哥王中分离得到的酸、醇或酯类化合物结构式见图 1。

1.2 醌类

从了哥王中共分离得到了 4 个醌类化合物, 其

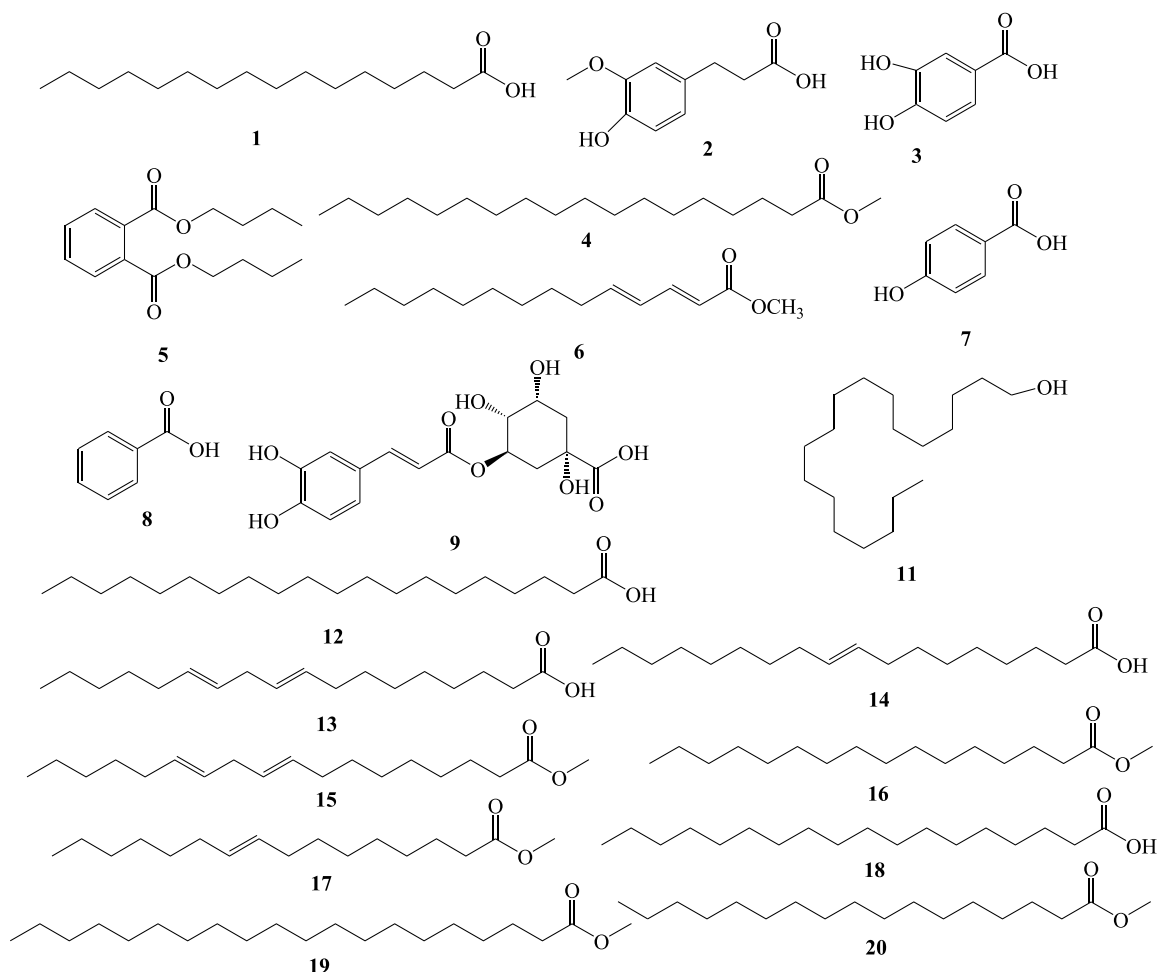


图 1 了哥王中酸、醇或酯类化合物结构

Fig.1 Chemical structure of acids, alcohols or esters from *W. indica*

中1个与葡萄糖形成苷。易文燕等^[4]和佟立今等^[12]分别从了哥王干燥根茎主要毒性部位醋酸乙酯部位和氯仿部位均分离得到2个醌类成分,分别为大黄酚(21)和大黄素甲醚(22)。邵萌等^[7]从了哥王干燥根茎的醋酸乙酯部位分离得到了芦荟大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷(23)。么焕开等^[8]从了哥王干燥根及根皮中分离得到芦荟大黄素(24)。从了哥王中分离得到的醌类化合物结构式见图2。

1.3 甾体类

目前从了哥王中共分离得到了9个甾体类化合物,其中化合物26与葡萄糖形成苷,化合物30和31分别与醋酸和油酸形成酯,化合物27和29形成醇。易文燕等^[4]从了哥王干燥根茎主要毒性部位醋

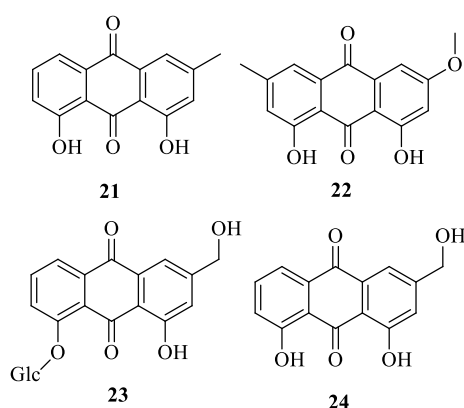


图2 了哥王中醌类化合物结构

Fig. 2 Chemical structure of quinones from *W. indica*

酸乙酯部位分离得到 β -谷甾醇(25)和 β -胡萝卜素(26)。国光梅等^[5]从了哥王干燥根茎的石油醚部位分离得到豆甾烷-4-烯-3 β ,6 α -二醇(27)。此外,佟立今等^[12]从了哥王根茎的氯仿部分分离得到了16-妊娠双烯醇酮(28)。国光梅等^[13]从了哥王根茎石油醚提取部位分离得到了 β -谷甾醇(25)、豆甾烷-3,6-二醇(29)、 β -谷甾醇醋酸酯(30)和 β -谷甾醇油酸酯(31)。Sun等^[9]从了哥王根茎中分离得到 β -sitosterine(32)。刘明等^[10]从石油醚萃取了哥王的95%乙醇提取物中鉴别出含量较高的4-豆甾烯醇(33)。从了哥王中分离得到的甾体类化合物结构式见图3。

1.4 香豆素类

目前从了哥王中共分离得到7个香豆素类化合物(图4),涉及的结构类型包括简单香豆素类、双香豆素类和三香豆素等,所有的化合物全部是游离苷元。易文燕等^[4]和佟立今等^[12]从了哥王干燥根茎醋酸乙酯部位(主要毒性部位)分离得到2个香豆素类成分西瑞香素(34)和西瑞香素-7-*O*- β -D-葡萄糖苷(35)。佟立今等^[12]从了哥王干燥根茎醋酸乙酯部位分离得到triumbelletin(36)和伞形花内酯(37)。尹永芹等^[6]从了哥王根皮的醋酸乙酯部位分离得到了daphnogitin(38)。Kato等^[14]从了哥王根的甲醇部位分离得到7-甲氧基香豆素(7-methoxycoumarin, 39)。Sun等^[9]从了哥王根茎中分离得到香豆素类成分wikstrocoumarin(40)。

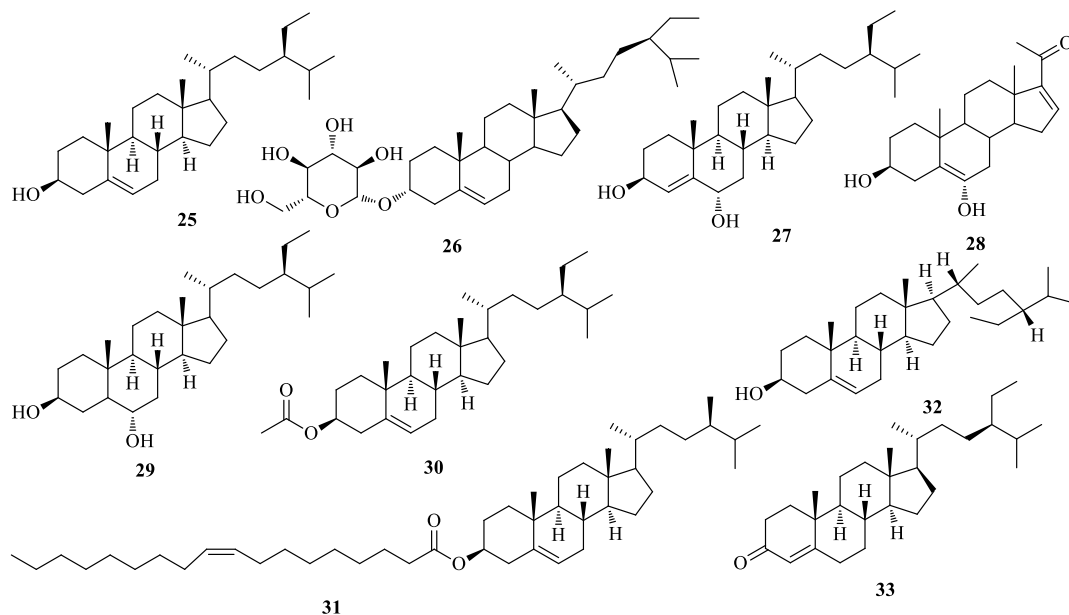


图3 了哥王中甾体类化合物结构

Fig. 3 Chemical structures of steroids from *W. indica*

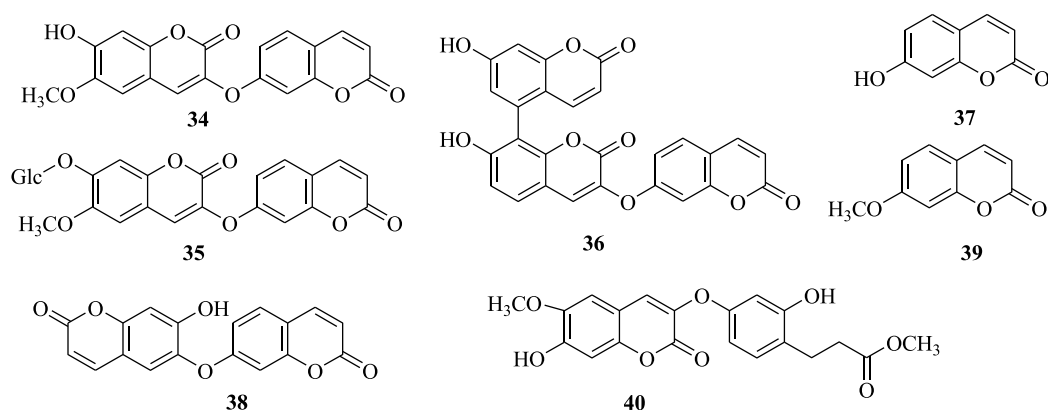


图 4 了哥王中香豆素类化合物结构

Fig. 4 Chemical structure of coumarins from *W. indica*

1.5 木脂素类

目前从了哥王中共分离得到的木脂素类化合物有 40 个, 涉及的结构类型包括简单木脂素、双木脂素、单环氧木脂素、双环氧木脂素、丁内酯型木脂素和开环木脂素等, 所有的化合物全部是游离苷元。邵萌等^[7]从了哥王干燥根茎醋酸乙酯部分分离得到茺花酚 (41)、罗汉松脂酚 (42)、丁香脂素 (43)、松脂酚 (44)、异落叶松脂素 (45)、刺五加酮 (46)。国光梅等^[15]从了哥王根茎石油醚提取部位分离得到 3 个木脂素类化合物, 分别为 (-)-松脂酚 [(-)-pinoresinol, 47]、牛蒡子苷元 (arctigenin, 48)、burshehennin (49)。Kato 等^[14]从了哥王根甲醇部位分离得到 8 个木脂素类成分 salicifoliol (50)、(+)-牛蒡子苷元 [(+)-arctigenin, 51]、(+)-罗汉松脂酚 [(+)-matairesinol, 52]、(+)-络石苷元 [(+)-trachelogenin, 53]、(+)-去甲络石苷元 [(+)-nortrachelogenin, 54]、(+)-扁柏脂内酯 [(+)-hinokinin, 55]、(+)-kusunokinin (56) 和 (-)-松脂酚 (47)。Chang 等^[16]从了哥王根茎二氯甲烷部位分离得到 6 个新的木脂素成分 wikstronin A (57)、wikstronin B (58)、wikstresinol (59)、acetylwikstresinol (60)、bis-5',5'-(+)-matairesinol (61)、bis-5',5'-(+)-matairesinol (62) 和 20 个已知成分 (+)-牛蒡子苷元 (51)、(+)-罗汉松脂酚 (52)、(-)-7'-hydro-xymatairesinol (63)、2-hydroxy-2-(3',4'-dihydroxyphenyl) methyl-3-(3'',4''-dimethoxyphenyl) methyl- γ -butyrolactone (64)、nortrachelogenin (65)、trachelogenin (66)、5'-methoxylariciresinol (67)、5'-(5'-matairesinol)-nortrachelogenin (68)、bis-5',5'-nortrachelogenin (69)、5-(5'-nortrachelogenin)-matairesinol (70)、

bis-5,5'-nortrachelogenin (71)、ficusal (72)、bala-nophonin (73)、dehydrodiconiferyl alcohol (74)、2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-5-(3-methoxyallyl)-7-methoxyco-umaran (75)、diospyrosin (76)、secoisolariciresinol (77)、epipinoresinol (78)、松脂酚 (44)、syringaresinol (79)。Wang 等^[17]从了哥王根中分离得到 4 个双木脂素 bis-5',5'-(+)-nortrachelogenin (71)、5-(5''-matairesinol) nortrachelogenin (70)、5-(5''-matairesinol) nortrachelogenin (68) 和 5-O-(4''-nortrachelogenin) nortrachelogenin (80)。从了哥王中分离得到的木脂素类化合物结构见图 5。

1.6 黄酮类

目前从了哥王中共分离得到的黄酮类化合物有 35 个, 结构类型包括黄酮类、二氢黄酮类、黄酮苷类、双黄酮类、黄烷酮类、二氢黄酮醇类等, 除化合物 84、90、93、94 形成苷, 其余化合物全部是游离苷元。易文燕等^[4]从了哥王干燥根茎主要毒性部位的醋酸乙酯部位分离得到 4 个黄酮类成分, 为茺花素 (81)、木犀草素 (82)、山柰酚 (83)、槲皮苷 (84)。佟立今等^[12]从了哥王干燥根茎的氯仿部分中分离得到芹菜素 (85) 和槲皮素 (86)。尹永芹等^[6]从了哥王根皮的醋酸乙酯部位分离得到了柚皮素 (87)、3,5,7-三羟基-4'-甲氧基二氢黄酮醇 (88) 和茺花素 (81), 从正丁醇部位分离得到了 sikokianin B (89)。邵萌等^[7]从了哥王干燥根茎的醋酸乙酯部位分离得到了异鼠李素-3-O-刺槐双糖苷 (90)、wikstaiwanone A (91)、wikstaiwanone B (92)、山柰酚 (83) 和芦丁 (93)。此外还有杨梅苷 (94)^[18]。

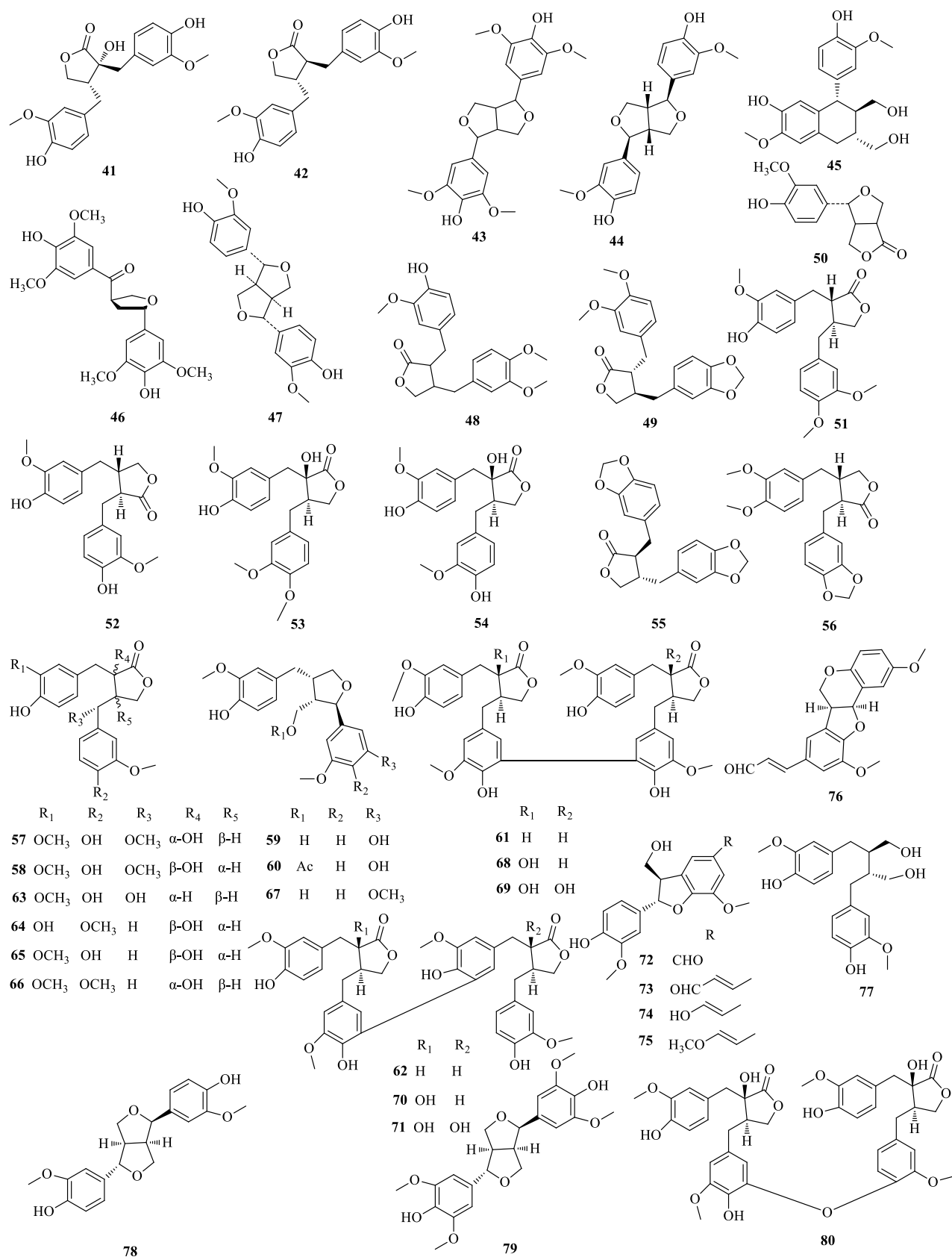


图 5 了哥王中木脂素类化合物结构

Fig. 5 Chemical structure of lignans from *W. indica*

Shao 等^[19]从根茎中分离得到 1 个新的查耳酮-黄酮双黄酮 3'-hydroxydaphnodorin A (95) 和 12 个双黄酮类成分, 分别为 daphnodorin B (96)、daphnodorin J (97)、genkwanol B (98)、stelleranol (99)、daphnodorin G (100)、daphnodorin H (101)、daphnodorin C (102)、sikokianin C (103)、daphnodorin D₁ (104)、daphnodorin D₂ (105)、wikstaiwanone A (91)、wikstaiwanone B (92)。

Zhang 等^[20]从了哥王根中分离得到 2 个新的双黄酮类化合物 4'-methoxydaphnodorin D₁ (106)、4'-methoxydaphnodorin D₂ (107) 和 6 个已知的双黄酮类化合物, 包括 daphnodorin D₁ (104)、daphnodorin D₂ (105)、wikstrol A (108)、wikstrol B (109)、neochamaejasmin A (110)、daphnodorin M (111)。Huang 等^[21]从了哥王根中分离得到 1 个新双黄酮 4'-methoxydaphnodorin E (112)。Li 等^[22]从了哥王根中分离得到 1 个新 C-3/C-3"-双黄酮酮

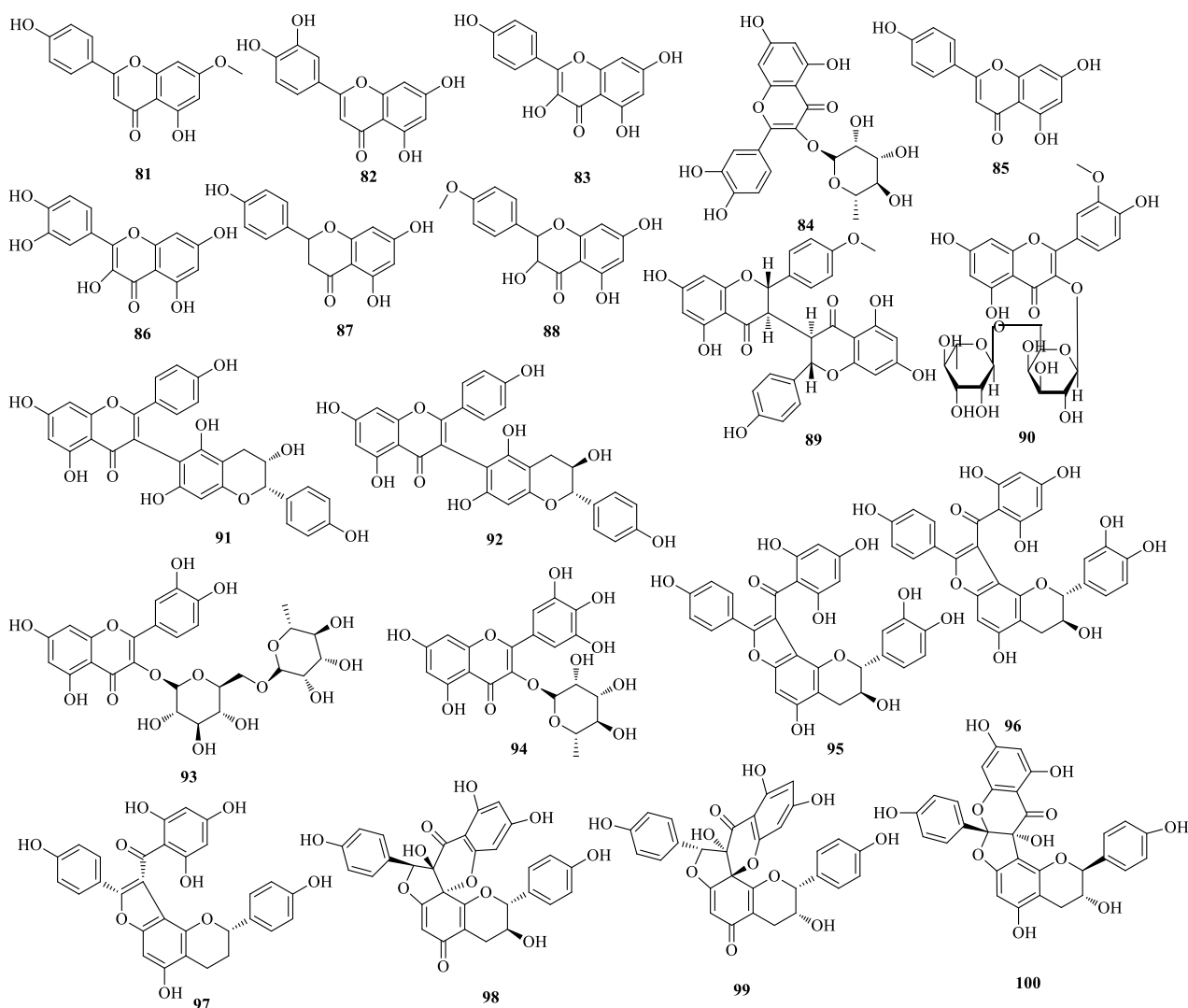
sikokianin D (113) 和 2 个已知的双黄酮类化合物 sikokianin B (89) 和 sikokianin A (114)。Sun 等^[9]从了哥王根茎中分离得到 1 个双黄酮类化合物 chamaejasmin A (115)。从了哥王中分离得到的黄酮类化合物化合物结构见图 6。

1.7 萜类

国光梅等^[5]从了哥王干燥根茎的石油醚部位分离得到 2 个倍半萜类化合物原菝术醇 (116) 和齐墩果瑞香醛 (117, 图 7)。Kato 等^[14]从了哥王根甲醇部位分离得到 1 个新的 guaian 型倍半萜烯 4,10,11-guaiatrien-3-one-14-oic acid (118) 和 2 个已知的 guaian 型倍半萜烯 oleodaphnal (119) 和 1 α ,7 α ,10 α H-guaia-4,11-dien-3-one (120)。

1.8 二芳基庚烷类

邵萌等^[7]从了哥王干燥根茎醋酸乙酯部分分离得到 1 个二芳基庚烷类化合物赤杨二醇 (121), 化合物结构见图 7。



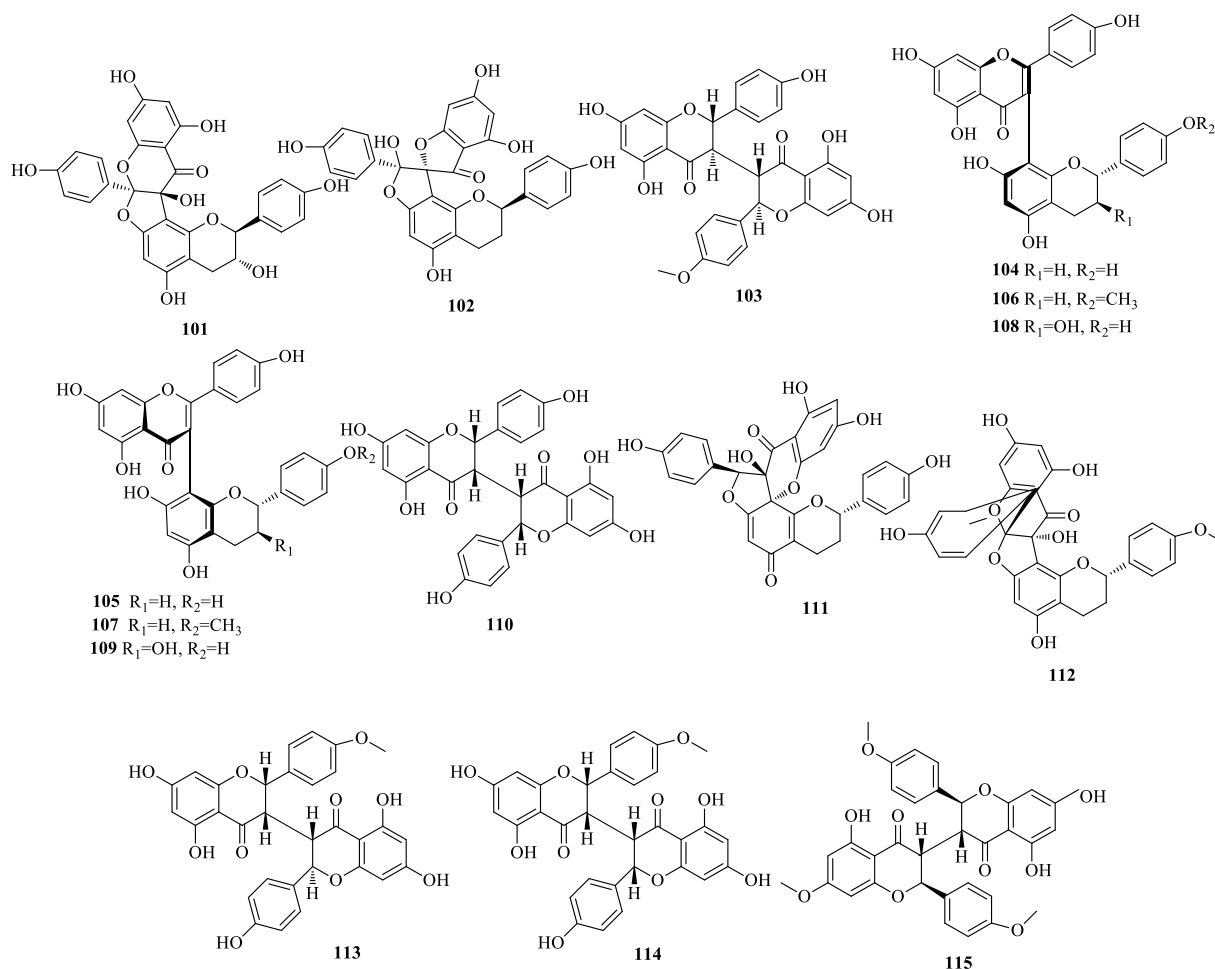


图 6 了哥王中黄酮类化合物结构

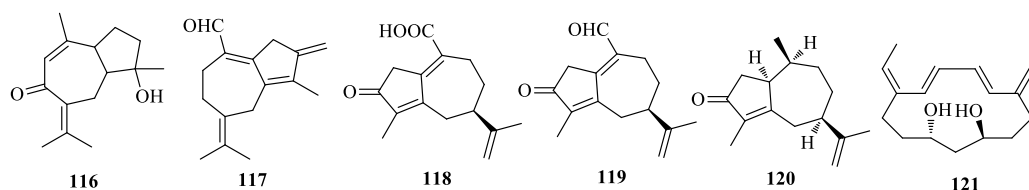
Fig. 6 Chemical structure of flavonoids from *W. indica*

图 7 了哥王中萜类和二芳基庚烷类化合物结构

Fig. 7 Chemical structure of terpenoids and diarylheptanes from *W. indica*

2 生物活性

2.1 抗菌活性

Chen 等^[23]采用微量热法研究表明,了哥王干燥根醋酸乙酯提取物对大肠杆菌显示出较强的抗菌活性 [半数抑菌浓度 (IC_{50}) = 92.4 $\mu\text{g/mL}$], 其次为氯仿提取物 (IC_{50} = 109.1 $\mu\text{g/mL}$) 和正丁醇提取物 (IC_{50} = 218.8 $\mu\text{g/mL}$); 琼脂扩散法实验结果显示, 大肠杆菌对醋酸乙酯提取物 [半数抑菌浓度 (MIC_{50}) = 32 mg/mL ; 90% 抑菌浓度 (MIC_{90}) =

256 mg/mL]、氯仿提取物 (MIC_{50} = 64 mg/mL)、正丁醇提取物 (MIC_{50} = 64 mg/mL) 和石油醚提取物 (MIC_{50} = 128 mg/mL) 敏感。张金娟等^[24]体外抗菌研究结果显示了哥王生品、汗液炮制品和人工汗液炮制品对金黄色葡萄球菌 (抑菌圈直径分别为 7.0、9.0、10.0 mm) 和乙型溶血性链球菌 (抑菌圈直径分别为 9.0、9.0、9.0 mm) 均有抗菌作用, 而对肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和肺炎链球菌未显示出抑菌活性; 进一步研究表明, 3 种样品对大肠埃希菌、

肺炎克雷伯菌和肺炎链球菌的最低抑菌浓度 (MIC=44.3 mg/mL) 与最低杀菌浓度 (MBC>44.3 mg/mL) 完全相同。2 种炮制品对金黄色葡萄球菌的 MIC 值均 $\leq$ 2.22 mg/mL, 小于生品 (MIC=44.3 mg/mL), 但 MBC 值 (>44.3 mg/mL) 均大于生品 (MBC=44.3 mg/mL); 生品与汗液炮制品对乙型溶血性链球菌的 MIC 值及 MBC 值相同 (均为 4.43 mg/mL), 人工汗液炮制品对乙型溶血性链球菌的 MIC 值与 MBC 值明显较小 (均小于 2.22 mg/mL)。体内抗菌实验进一步表明 3 种样品均能降低金黄色葡萄球菌感染小鼠的死亡率, 且作用强弱无明显差异。Lu 等^[18]研究结果显示了哥王粗黄酮对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌显示出显著的抗菌活性, 但对总状毛霉没有明显的活性; 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的 MIC 分别为 53.00、106.25 mg/mL。

2.2 抗病毒活性

Ho 等^[25]运用细胞病理效应 (CPE) 还原实验研究显示, 了哥王根石油醚部位、醋酸乙酯部位和正丁醇部位均展示了不同程度的抗呼吸道合胞病毒 (RSV) 活性, 其中醋酸乙酯部位对 RSV 最为有效 ($IC_{50}<3.9$ mg/mL), 选择性指数 (SI) >64.1。运用空斑减量实验测定从醋酸乙酯部位分离得到的西瑞香素 (34) 的抗 RSV 活性, 结果显示其对 RSV 的 IC_{50} 为 5.87 mg/mL, SI 为 28.17, 主要作用于 RSV 复制周期的后期。Huang 等^[21]研究结果显示, 4'-methoxydaphnodorin E (112) 具有抗 RSV 活性 ($IC_{50}=2.8$ mmol/L), 强于阳性对照药利巴韦林 ($IC_{50}=11.9$ mmol/L)。

2.3 细胞毒活性

邵萌等^[7]研究结果显示, 化合物茺花酚 (41)、罗汉松脂酚 (42)、丁香脂素 (43)、松脂酚 (44)、刺五加酮 (46)、异鼠李素-3-O-刺槐双糖苷 (90)、wikstaiwanone A (91)、wikstaiwanone B (92) 在 12、24 和 48 h 对人结肠癌 SW480 和 SW620 细胞均表现出不同程度的体外增殖抑制作用, 其中化合物 46 对 2 种细胞的作用最为显著, 12、24 和 48 h 抑制率分别为 6.97%、29.99%、42.29%和 8.73%、25.68%、49.56%。国光梅等^[13]研究发现化合物 (-)-松脂酚 (47)、牛蒡子苷元 (48) 在 1×10^{-4} mol/L 时对人肺癌 A549 细胞和人白血病 K562 细胞具有微弱的抑制作用, 抑制率分别为 (30.26 $\pm$ 6.91) %、(50.14 $\pm$ 12.20) %、(33.48 $\pm$ 8.86) %、(38.10 $\pm$ 19.52) %。Chang 等^[16]研究结果显示 (+)-牛蒡子

苷元 (51, $PC_{50}=32.9$ μ mol/L, PC_{50} 为在无营养素的培养基中使 50% 的细胞死亡的浓度) 和 trachelogenin (66, $PC_{50}=13.3$ μ mol/L) 对人胰腺癌 PANC-1 细胞表现出温和的优先细胞毒性。在二苄基丁内酯型木脂素类化合物中, 具有 8*R*,8*R'*绝对构型的化合物比具有 8*S*,8*S'*绝对构型的化合物对 PANC-1 细胞抑制活性更强, 如 wikstronin A (57, $PC_{50}=52.1$ μ mol/L) > wikstronin B (58), 牛蒡子苷元 (48, $PC_{50}=1.1$ μ mol/L) > (+)-牛蒡子苷元 (51)。呋喃型和双并四氢呋喃型木脂素对 PANC-1 细胞表现出较弱或无优先的细胞毒性。在苯并呋喃型木脂素中, 4-取代基长度的增加提高了化合物活性, 如 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-hydroxymethyl-5-(3-methoxyallyl)-7-methoxyco-umaran (75, $PC_{50}=57.8$ μ mol/L) > dehydrodiconiferyl alcohol (74, $PC_{50}=61.8$ μ mol/L) > bala-nophonin (73, $PC_{50}=74.8$ μ mol/L) > ficusal (72, $PC_{50}=85.0$ μ mol/L)。Huang 等^[21]采用 MTT 法测定 4'-methoxydaphnodorin E (112) 对人喉表皮样癌 HEp-2 细胞的毒性, 结果显示其对 HEp-2 细胞的毒性 [半数细胞毒性浓度 (CC_{50}) = 15.2 mmol/L] 高于利巴韦林 ($CC_{50}=256.1$ mmol/L)。Shao 等^[19]采用 MTT 法测定 wikstaiwanone A (91)、wikstaiwanone B (92)、3'-hydroxydaphnodorin A (95)、daphnodorin B (96)、daphnodorin J (97)、daphnodorin G (100)、daphnodorin H (101)、sikokianin C (103) 对人肝细胞癌细胞 (Hep3B 和 HepG2) 和人鼻咽癌 CNE2 细胞的细胞毒活性, 结果表明化合物 95 对 HepG2 和 CNE2 细胞表现出中等的细胞毒活性, IC_{50} 为 (65.5 $\pm$ 11.4)、(53.6 $\pm$ 10.1) μ mol/L; 化合物 97 和 103 对 CNE2 细胞显示出活性, IC_{50} 为 (13.8 $\pm$ 3.5)、(11.6 $\pm$ 4.2) μ mol/L; 而化合物 96、91 和 92 对 3 种癌细胞无活性。吴鹏等^[11]研究结果显示了哥王乙醇提取物、醋酸乙酯部位和正丁醇部位对人宫颈癌 HeLa 和 HEp-2 细胞无明显的细胞毒性 ($CC_{50}>200$ μ g/mL), 石油醚部位对这 2 种癌细胞均有一定的细胞毒性, CC_{50} 分别为 (64.3 $\pm$ 6.5)、(37.8 $\pm$ 8.4) μ g/mL; 进一步研究表明石油醚部位中 6 个主要挥发性成分 (棕榈酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸甲酯、油酸甲酯和硬脂酸甲酯), 除油酸对这 2 种癌细胞均表现出一定的细胞毒活性, CC_{50} 分别为 (74.3 $\pm$ 4.0)、(36.9 $\pm$ 1.9) μ g/mL 外, 其他 5 种成分均未显示出细胞毒活性 ($CC_{50}>200$ μ g/mL)。可见, 了哥王低极性部位为其毒性部位,

不饱和脂肪酸为其细胞毒活性成分之一。

Lu 等^[18]研究结果显示,西瑞香素(34)质量浓度在 15.6~125 $\mu\text{g/mL}$ 时,对人鼻咽癌 CNE 细胞和 HeLa 细胞有显著的抑制作用,且呈浓度依赖性。Yang 等^[26]研究发现西瑞香素可激活 HeLa 细胞 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白因子,而且以线粒体介导的方式促进细胞凋亡。Gu 等^[27]研究结果表明西瑞香素可以阻滞人肉骨瘤 HOS 细胞的增殖,72 h 的 IC_{50} 为 3.89 mol/L ,并可以通过抑制线粒体外膜中 Bcl-2 的表达而诱导细胞凋亡。Jiang 等^[28]研究表明西瑞香素可以通过调控 Bcl-2 基因家族蛋白因子诱导 A549 细胞凋亡并抑制其增殖,且作用呈浓度和时间依赖性。

Sun 等^[9]研究结果显示,了哥王 95%乙醇提取物 [IC_{50} 分别为 (169.45 $\pm$ 2.81)、(369.89 $\pm$ 5.46) $\mu\text{g/mL}$]、石油醚部位 [IC_{50} 分别为 (93.86 $\pm$ 5.42)、(72.57 $\pm$ 0.21) $\mu\text{g/mL}$]、三氯甲烷部位 [IC_{50} 分别为 (112.06 $\pm$ 3.20)、(72.93 $\pm$ 6.29) $\mu\text{g/mL}$] 和醋酸乙酯部位 [IC_{50} 分别为 (101.21 $\pm$ 4.68)、(63.66 $\pm$ 1.52) $\mu\text{g/mL}$] 对 HeLa 和人胃癌 SGC-7901 细胞均有一定的细胞毒性。芫花素(81)对 SGC-7901 细胞显示弱的细胞毒性, IC_{50} 为 (162.0 $\pm$ 21.1) $\mu\text{mol/L}$,但对 HeLa、人乳腺癌 MCF-7、人肝癌 Bel-7402 和 HepG2 细胞无细胞毒活性。Chamaejasmin A(115)对 HeLa 和 HepG2 细胞的细胞毒活性较强且呈浓度依赖性, IC_{50} 分别为 (29.0 $\pm$ 0.4)、(29.2 $\pm$ 3.2) $\mu\text{mol/L}$;对 MCF-7、SGC-7901 和 Bel-7402 细胞具有中等程度的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 (46.1 $\pm$ 1.5)、(54.0 $\pm$ 7.6)、(43.7 $\pm$ 1.6) $\mu\text{mol/L}$ 。

2.4 抗炎作用

徐骏军等^[29]研究结果表明了哥王醋酸乙酯部位高剂量(7.2 g/kg)和中剂量(10.8 g/kg)可明显降低小鼠足肿胀度($P<0.05$),肿胀抑制率分别为 38.49%和 29.26%,且明显降低炎症部位前列腺素 E_2 (PGE_2) 的量($P<0.05$)。可见,醋酸乙酯部位是了哥王的抗炎有效部位。张金娟等^[24]研究结果显示,了哥王生品、汗液炮制品和人工汗液炮制品均能抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀,抑制作用强度无明显差异。Lu 等^[18]研究结果显示,了哥王乙醇提取物、石油醚部位和醋酸乙酯部位对巨噬细胞 RAW264.7 内 NO 产生具有不同的抑制活性, IC_{50} 分别为 100.00、7.22、40.19 $\mu\text{g/mL}$,而正丁醇部位和水部位均不显示抑制活性。

2.5 细胞损伤保护作用

Yao 等^[30]研究发现,从了哥王分离得到的黄花夹竹桃黄酮可以提高肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞活力,抑制乳酸脱氢酶从细胞质中渗漏。进一步的机制研究表明,黄花夹竹桃黄酮可减少活性氧(ROS)的过量产生,并改善 ROS 介导的线粒体功能障碍,包括线粒体膜电位崩溃和线粒体通透性转换孔开放,且能够降低细胞内 Ca^{2+} 水平,与线粒体功能密切相关,这与粒体功能与线粒体功能密切相关,与 ROS 发生相互作用。此外,黄花夹竹桃黄酮除了可以提高 Caspase-3 的活性外,还可通过上调 Bcl-2 的表达,下调 Bax 和 Caspase-3 的表达来抑制 PC12 细胞的凋亡。

2.6 其他作用

Mamgain 等^[31]利用计算机辅助分子建模和对接工具发现,西瑞香素(34)与人类乳头状瘤病毒-16 (HPV-16) 的 E6 蛋白具有最高的结合特性。

Chen 等^[32]研究发现给予不用浓度的西瑞香素(0、1.1、3.3、10、30 $\mu\text{mol/L}$)激活单核细胞后,人类骨髓树突状细胞(DCs)的恢复率呈剂量依赖性降低。用西瑞香素处理的成熟 DCs 细胞分化的树突较少且短。西瑞香素通过降低 CD1a、CD40、CD83、DC-SIGN 和 HLA-DR 的表达水平来调节 DCs 的分化和成熟,并抑制 DCs 对增殖的单纯 $\text{CD4}^+\text{CD45}^+\text{RA}^+$ T 细胞的同种刺激活性。针对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,西瑞香素是通过降低脂多糖诱导引起的氨基末端激酶(pJNK)的高表达,而不是作用于 p38 和细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)发挥作用的。茴香霉素对 JNK 的激活逆转了西瑞香素对 pJNK 表达和 DCs 树突形成的抑制作用。在与 DCs 成熟相关疾病的小鼠模型中,西瑞香素可抑制同种异体皮肤移植引起的急性排斥反应。结果表明西瑞香素可能通过降低 pJNK 而调节分化和成熟的 DCs 向抗原递呈功能受损的非典型成熟状态转变。

3 毒性

张金娟等^[33]研究结果表明,了哥王生品的半数致死量(LD_{50})为 46.678 g/kg,汗液炮制品的 LD_{50} 为 72.190 g/kg,人工汗液炮制品的 LD_{50} 为 67.953 g/kg,而且西瑞香素(34)质量分数分别为 0.189%、0.407%、0.345%。2 种炮制品的急性毒性均小于生品,炮制后西瑞香素含量均有较大幅度提高。可见 2 种炮制方法可以降低哥王的毒性,但不是通过降

低西瑞香素含量达到减毒目的。

冯果等^[34]研究结果显示,了哥王生品、炮制品一(饮片炮制 30 d)乙醇提取物的 LD₅₀ 分别为 4.05、6.65 g/kg,相当于临床 70 kg 成人日用量的 19、32 倍;无法测出炮制品二(粗粉炮制 14 d)、炮制品三(粗粉分别炮制 7 d)乙醇提取物的 LD₅₀,其最大耐受量(MTD)分别为 20.0、15.0 g/kg,相当于临床 70 kg 成人日用量的 95、71 倍;最大给药量(MLD)为 30.0、20.0 g/kg,相当于临床 70 kg 成人日用量的 143、95 倍。可见,了哥王炮制品的毒性明显低于生品,采用“汗渍法”对粗粉炮制 14 d 后毒性低于炮制 7 d。此外,冯果等^[35]进一步研究表明,了哥王乙醇提取物和醋酸乙酯提取物显示出明显的肝毒性,石油醚、正丁醇提取物对肝的损伤程度小,水部位提取物未展示出肝毒性。停药 2 周恢复后,各组大鼠的体质量、肝脏系数、反映肝功能的生化指标等基本恢复到对照组水平,大鼠的肝损伤明显减轻,表明了哥王的肝毒性具有一定的可逆性。

4 质量控制研究

了哥王曾被收录于《中国药典》1977 年版一部,仅记载其显微鉴别和紫外鉴别,无记载其主成分含量测定方法,后因其存在较强不良反应,此后未被《中国药典》再次收载。了哥王具有多种类型的化学成分,主要成分有香豆素类、黄酮类、木脂素类、蒽醌类等。化学成分的可测性也是确定质量标志物的重要依据。另外,其不同种源、不同产地、不同生长年限及不同收获时期所含的化学成分大体相似,但含量存有差异。因此,对了哥王的主要成分的含量测定方法进行综述,有利于为其质量控制标准的制定提供依据。

4.1 香豆素类成分检测

刘丽霞等^[36]采用 HPLC 法,对比分析了 9 批不同产地了哥王中伞形花内酯(37)的含量。结果显示,伞形花内酯为不同产地了哥王的共有成分,但其含量差异较大。其中,广东产地的了哥王中伞形花内酯的量最大,为 2.20×10^{-4} ,贵州产地的最小,为 5.42×10^{-5} 。卢雪飞等^[37]采用 HPLC 法同时测定了哥王中伞形花内酯、西瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷(35)、triumbelletin(36)、西瑞香素(34)的量,并比较 9 个产地了哥王中 4 种香豆素含量的差异。结果显示,了哥王中 triumbelletin 和西瑞香素含量明显高于伞形花内酯和西瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷,不同产地了哥王中伞形花内酯和西瑞香素含量

差异较小,西瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷和 triumbelletin 含量差异较大,其中云南产地 2 的了哥王西瑞香素-7-O-β-D-葡萄糖苷含量最高,四川产地的含量最低;江西产了哥王的 triumbelletin 含量最高,云南产地 1、广西产地 3 和贵州产了哥王均未测到 triumbelletin。刘艳等^[38]以西瑞香素的色谱峰作为参照峰,对比分析了 11 批了哥王药材的指纹图谱,结果显示,11 批了哥王药材的相似度在 0.818~0.971。以上研究可见,不同产地间了哥王的质量存在一定差异,不同地理环境、生态条件对了哥王药材质量有一定影响。

4.2 黄酮类成分检测

熊友香等^[39]采用紫外分光光度法测定不同产地了哥王药材中总黄酮的量并进行比较。结果显示,江西、广西、湖南 3 个产地的了哥王药材中的总黄酮平均含量分别为 2.19%、2.52%、1.72%,即广西>江西>湖南。广西产 4 批药材中含量相差较小,总黄酮含量分别为 2.43%、2.42%、2.53%、2.69%。可见不同产地,因不同的生长环境、温度、湿度等因素对了哥王中总黄酮的含量影响较大。

刘丽霞等^[40]采用 HPLC 法同时测定不同产地了哥王中芹菜素(85)和山柰酚(83)的含量,并进行比较。结果显示,了哥王中芹菜素含量明显高于山柰酚。不同产地了哥王中 2 种黄酮苷元含量有明显差异。孙丽霞等^[41]采用 HPLC 法同时测定不同产地了哥王中杨梅素、木犀草素(82)、芹菜素和山柰酚含量并进行对比。结果显示,了哥王中芹菜素质量分数明显高于山柰酚、木犀草素、杨梅素,不同产地了哥王中 4 种黄酮苷元含量有明显差异。可见,药材的产地、采收时间和采收部位等不同的生长环境对了哥王中成分的含量有较大的影响。

Ko 等^[42]采用液相色谱-二极管阵列-质谱(ALC-DAD-MS)法测定了了哥王中的黄酮类化合物。结果显示,在了哥王不同部位的提取物中存在 3 种黄酮类化合物、7 种双类黄酮化合物和 1 种香豆素类化合物(西瑞香素)。方法检出限以山柰酚作为参照为 5 μg/g。

4.3 木脂素类成分检测

赵金鹿等^[43]采用紫外分光光度法测定不同产地了哥王中总木脂素含量,结果显示,广东、江西产地的了哥王药材中总木脂素含量较高,而贵州、广西桂林的总木脂素含量最低,这可能与地理环境和采收季节有关。孙立新等^[44]采用 HPLC 法同时测

定不同产地了哥王中罗汉松脂酚(42)和牛蒡子苷元(48)含量的方法,并对比分析。结果显示,了哥王中罗汉松脂酚含量明显高于牛蒡子苷元。不同产地了哥王中罗汉松脂酚含量差异较小,而牛蒡子苷元含量差异较大,其中,广西梧州产地的了哥王中罗汉松脂酚和牛蒡子苷元含量均较高,贵州、广州产地的了哥王中二者含量均偏低。

4.4 醌类成分检测

慕善学等^[45]采用 HPLC 法同时测定不同产地了哥王中大黄素甲醚(22)和芦荟大黄素(24)的含量。结果显示,不同产地的了哥王中大黄素甲醚和芦荟大黄素含量差异较大,其中广东韶关产的了哥王中芦荟大黄素含量最高,大黄素甲醚含量最低;福建福州产的了哥王中大黄素甲醚含量最高,芦荟大黄素含量最低;浙江产的了哥王中未检测到芦荟大黄素,贵州安顺产的了哥王中未检测到大黄素甲醚。说明不同的生长环境对了哥王中这 2 种成分的含量有影响。

4.5 混合成分检测

HPLC 不仅能同时测定同一类型不同结构的化学成分,还能同时测定同一药材中不同类型的化学成分,为质量控制提供更充分的科学方法。茆丽丽等^[46]采用 HPLC 法同时测定了哥王不同产地药材中 7 种成分(柚皮苷、杨梅素、牛蒡苷、木犀草素、槲皮素、芹菜素和西瑞香素)含量,同时对其进行主成分分析及聚类分析。结果显示,不同产地药材样品中 7 种化学成分的含量具有较大差异,其中槲皮素的含量相对于其他 6 种成分的含量在 10 个产地中较高,芹菜素的含量较低,与文献报道^[42]的了哥王药材中芹菜素质量分数明显高于木犀草素、杨梅素的结果不同,原因可能为二者的提取方式与提取溶剂不同,供试品提取率也不同;而西瑞香素在各个产地中的含量较稳定,与文献报道^[37]的不同产地的了哥王药材中西瑞香素的含量差异较小相一致。

Wei 等^[47]建立了一种灵敏、快速和简单的 UHPLC-ESI-MS/MS 方法,测定了哥王中 3 种香豆素类伞形花内酯、triumbelletin、西瑞香素,2 种黄酮类芹菜素、茺花素;1 种木脂素类牛蒡子苷元和 1 种蒽醌类大黄素 7 种成分的含量,并结合等级聚类分析评价中国 18 个不同来源的了哥王的质量。结果显示,不同产地的了哥王中 7 种成分的含量不同。

5 结语与展望

了哥王含有酸、醇或酯类、醌类、甾体类、香豆素类、木脂素类、黄酮类、萜类、二芳基庚烷类等 120 余种化合物,具有抗菌、抗病毒、细胞毒、抗炎、保护细胞损伤等活性。此外,通过炮制方法可以降低了的哥王的毒性。其成分检测主要以香豆素类、黄酮类、木脂素类、蒽醌类等为主,不同产地的了哥王中有效成分的量受生长环境的影响。文献研究还表明,近年来对了哥王的研究越来越深入,从中发现了一些具有药理活性的化合物或提取物,大大提高了哥王作为一种中药的药用价值和应用前景,但是对其具体发挥药效作用的物质基础的研究较为薄弱。目前只对香豆素类、黄酮类和木脂素类化合物与抗肿瘤之间的药效关系进行了研究,因此,了哥王的物质基础与其药理活性之间的关系有待进一步深入发掘。

参考文献

- [1] 中国科学院《中国植物志》编委会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1999.
- [2] 李雨田, 顾雪竹, 张 村. 了哥王的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 252-255.
- [3] 李明潺, 鲁婧怡, 段晓川, 等. 南岭茺花化学成分和抗肿瘤药理作用研究概况 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 682-685.
- [4] 易文燕, 刘 明, 陈 敏, 等. 了哥王化学成分研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3001-3003.
- [5] 国光梅, 汪 冶, 李 玮, 等. 了哥王石油醚提取部位化学成分研究 [J]. 科学技术与工程, 2014, 14(21): 188-190.
- [6] 尹永芹, 张 鑫, 黄 峰, 等. 了哥王的化学成分研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(8): 697-699.
- [7] 邵 萌, 黄晓君, 孙学刚, 等. 了哥王根茎中的酚性成分及其抗肿瘤活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(6): 851-855.
- [8] 么焕开, 张文婷, 高艺桑, 等. 了哥王化学成分研究 [J]. 中药材, 2010, 33(7): 1093-1095.
- [9] Sun L X, Chen Y, Liu L X, et al. Cytotoxic constituents from *Wikstroemia indica* [J]. *Chem Nat Comp*, 2012, 48(3): 493-497.
- [10] 刘 明, 李 玮, 徐 丹, 等. 了哥王脂溶性成分的气相色谱-质谱联用分析 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1102-1103.
- [11] 吴 鹏, 黄伟欢, 王 辉, 等. 了哥王细胞毒性和细胞毒性成分研究 [J]. 中药材, 2010, 33(4): 590-592.

- [12] 佟立今, 孙立新, 孙丽霞, 等. 了哥王化学成分的分
离与鉴定 [J]. 中国药物化学杂志, 2015, 25(1): 50-53.
- [13] 国光梅, 李 玮, 汪 冶. 了哥王甾醇化合物的研究
[J]. 山地农业生物学报, 2012, 31(1): 77-79.
- [14] Kato M, He Y M, Dibwe D F, *et al.* New guaian-type
sesquiterpene from *Wikstroemia indica* [J]. *Nat Prod*
Commun, 2014, 9(1): 1-2.
- [15] 国光梅, 李 玮, 汪 冶, 等. 了哥王中木脂素成分及
生物活性研究 [J]. 山地农业生物学报, 2012, 31(5):
457-459.
- [16] Chang H, Wang Y W, Gao X, *et al.* Lignans from the root
of *Wikstroemia indica* and their cytotoxic activity against
PANC-1 human pancreatic cancer cells [J]. *Fitoterapia*,
2017, 121: 31-37.
- [17] Wang G C, Zhang X L, Wang Y F, *et al.* Four new
dilignans from the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *Chem*
Pharm Bull, 2012, 60(7): 920-923.
- [18] Lu C L, Zhu L, Piao J H, *et al.* Chemical compositions
extracted from *Wikstroemia indica* and their multiple
activities [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(2): 225-231.
- [19] Shao M, Huang X J, Liu J S, *et al.* A new cytotoxic
biflavonoid from the rhizome of *Wikstroemia indica* [J].
Nat Prod Res, 2016, 30(12): 1417-1422.
- [20] Zhang X Y, Wang G, Huang W, *et al.* Biflavonoids from
the roots of *Wikstroemia indica* [J]. *Nat Prod Commun*,
2011, 6(8): 1111-1114.
- [21] Huang W H, Zhou G X, Wang G C, *et al.* A new
biflavonoid with antiviral activity from the roots of
Wikstroemia indica [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012,
14(4): 401-406.
- [22] Li J, Lu L Y, Zeng L H, *et al.* Sikokianin D, a new
C-3/C-3"-biflavanone from the roots of *Wikstroemia*
indica [J]. *Molecules*, 2012, 17(7): 7792-7797.
- [23] Chen C, Qu F, Wang J, *et al.* Antibacterial effect of
different extracts from *Wikstroemia indica* on *Escherichia*
coli based on microcalorimetry coupled with agar dilution
method [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2016, 123(2): 1583-1590.
- [24] 张金娟, 熊 英, 李 玮, 等. 了哥王炮制前后的药效
比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1118-1120.
- [25] Ho W S, Xue J Y, Sun S S M, *et al.* Antiviral activity of
daphnoretin isolated from *Wikstroemia indica* [J].
Phytother Res, 2010, 24(5): 657-661.
- [26] Yang Z Y, Kan J T, Cheng Z Y, *et al.* Daphnoretin-induced
apoptosis in HeLa cells: A possible mitochondria-dependent
pathway [J]. *Cytotechnology*, 2014, 66(1): 51-61.
- [27] Gu S, He J. Daphnoretin induces cell cycle arrest and
apoptosis in human osteosarcoma (HOS) cells [J].
Molecules, 2012, 17(1): 598-612.
- [28] Jiang H F, Wu Z, Bai X, *et al.* Effect of daphnoretin on
the proliferation and apoptosis of A549 lung cancer cells
in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1139-1142.
- [29] 徐骏军, 王国伟, 熊友香, 等. 了哥王抗炎有效部位研
究 [J]. 江西中医药大学学报, 2014, 26(6): 40-41.
- [30] Yao H K, Yuan Z H, Wei G M, *et al.* Thevetiaflavone
from *Wikstroemia indica* ameliorates PC12 cells injury
induced by OGD/R via improving ROS-mediated
mitochondrial dysfunction [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):
9197-9202.
- [31] Mamgain S, Sharma P, Pathak R K, *et al.* Computer aided
screening of natural compounds targeting the E6 protein
of HPV using molecular docking [J]. *Bioinformation*,
2015, 11(5): 236-242.
- [32] Chen C A, Liu C K, Hsu M L, *et al.* Daphnoretin
modulates differentiation and maturation of human
dendritic cells through down-regulation of c-Jun
N-terminal kinase [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, doi:
10.1016/j.intimp.2017.07.021.
- [33] 张金娟, 熊 英, 李 玮, 等. 了哥王生品及 2 种炮制
品的急性毒性比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2011,
36(9): 1172-1174.
- [34] 冯 果, 李 玮, 何 新, 等. 苗族药了哥王不同炮制品
乙醇提取物对小鼠的急性毒性作用比较 [J]. 中国药
房, 2017, 28(25): 3536-3540.
- [35] 冯 果, 李 玮, 何 新, 等. 苗族药了哥王不同提取
物对正常大鼠肝毒性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂
志, 2017, 23(11): 96-102.
- [36] 刘丽霞, 赵 挺, 孙立新. HPLC 法测定中药了哥王中
伞形花内酯的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010,
27(7): 563-566.
- [37] 卢雪飞, 邓振雪, 魏 岚, 等. HPLC 同时测定了哥王
中 4 种香豆素的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013,
19(20): 42-45.
- [38] 刘 艳, 李 玮, 周汉华, 等. 了哥王药材 HPLC 指纹
图谱研究 [J]. 中国民族民间医药, 2011(1): 57-59.
- [39] 熊友香, 尤志勉. 不同产地了哥王药材中总黄酮的含
量测定 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 358-359.
- [40] 刘丽霞, 刘 薇, 张春玲, 等. HPLC 法同时测定了哥
王中芹菜素和山柰酚的含量 [J]. 沈阳药科大学学报,
2010, 27(3): 369-372.
- [41] 孙丽霞, 孙立新, 慕善学, 等. HPLC 同时测定了哥王
中 4 种黄酮的含量 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4):
700-703.
- [42] Ko Y C, Feng H T, Lee R J, *et al.* The determination of
flavonoids in *Wikstroemia indica* C. A. Mey. by liquid
chromatography with photo-diode array detection and
negative electrospray ionization tandem mass

- spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2013, 27(1): 59-67.
- [43] 赵金鹿, 刘丽霞, 魏 岚, 等. 了哥王中总木脂素含量测定方法的研究 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3): 226-227.
- [44] 孙立新, 刘丽霞, 杨雯雯, 等. HPLC 法同时测定了哥王中罗汉松脂酚和牛蒡子苷元的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(11): 893-896.
- [45] 慕善学, 孙丽霞, 魏 岚, 等. HPLC 同时测定了哥王中芦荟大黄素和大黄素甲醚的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 73-75.
- [46] 茆丽丽, 魏 岚, 赵 健, 等. 了哥王药材中 7 种成分的含量测定及其主成分聚类分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(33): 4706-4710.
- [47] Wei L, Wang X B, Xu S X, *et al*. Ultra high performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry coupled with hierarchical cluster analysis to evaluate *Wikstroemia indica* (L.) C. A. Mey. from different geographical regions [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(12): 2093-2100.