

• 综 述 •

白花蛇舌草和水线草的鉴别与药用进展比较

程琪庆^{1,2}, 程春松^{1,3}, 刘智祖³, 欧阳月³, 林洁茹⁴, 张志锋³, 刘中秋⁵, 周 华^{1,2,3,5*}

1. 澳门科技大学 中药质量研究国家重点实验室, 澳门特别行政区
2. 澳门药物及健康应用研究院, 澳门特别行政区
3. 澳门科技大学中医药学院, 澳门特别行政区
4. 香港医院管理局总药剂师办事处, 香港特别行政区
5. 广州中医药大学国际中医药转化医学研究所, 广东 广州 510006

摘 要: 白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* 与水线草 *H. corymbosa* 同为茜草科 (Rubiaceae) 耳草属 *Hedyotis* Linn. 植物, 均具有清热解毒功效, 且有一定的抗肿瘤活性, 故水线草常作为白花蛇舌草的替代品使用, 目前关于二者替代使用的可行性和合理性尚无定论。鉴于此, 从本草考证、药用沿革、混用情况、商品状况、性状及显微特征、化学成分、药理活性等方面对二者进行系统比较, 发现二者性状、显微特征较为相似, 但成分、活性等方面存在较为明显的差异, 可以通过分子鉴定方法对二者进行快速鉴别, 故建议二者在使用上应予以区别。

关键词: 白花蛇舌草; 水线草; 药用沿革; 本草考证; 性状特征; 分子鉴定

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)20-4328-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.030

Comparison of identification and medicinal progress of *Hedyotis diffusa* and *H. corymbosa*

CHENG Qi-qing^{1,2}, CHENG Chun-song^{1,3}, LIU Zhi-zu³, OUYANG Yue³, LIN Jie-ru⁴, ZHANG Zhi-feng³,
LIU Zhong-qiu⁵, ZHOU Hua^{1,2,3,5}

1. State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau Special Administrative Region, China
2. Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau Special Administrative Region, China
3. Faculty of Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Macau Special Administrative Region, China
4. Chief Pharmacist's Office, Hospital Authority, Hong Kong Special Administrative Region, China
5. International Institute for Translational Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: *Hedyotis diffusa* and *H. corymbosa* belong to the genus *Hedyotis* Linn. in family Rubiaceae. They shared similar heat-clearing and toxin-resolving effects and pharmacological activities, such as anti-cancer activity, and *H. diffusa* is frequently adulterated or substituted by *H. corymbosa* in clinical application. But whether they can completely replace with each other or whether the therapeutic effect could be changed after the substitution, is still a problem needs to be resolved. Therefore, the two herbs were compared in terms of the textual research, medical history, mixed use, commercial medicine status, macro-characters, micro-characteristic, chemical compositions and pharmacologic activities, and found that they shared similar macro-characters and micro-characteristic but were obviously different in chemical composition and pharmacologic activities, and now they could be identified quickly and accurately by molecular identification method. Therefore, we suggest that they should be used as two different medicinal materials at this stage.

Key words: *Hedyotis diffusa* Willd.; *Hedyotis corymbosa* (L.) Lam.; medical history; textual research; characters; molecular identification

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金 (81628016)

作者简介: 程琪庆 (1989—), 女, 硕士, 研究方向为中药鉴定与中药质量控制研究。Tel: (+853)88972603 E-mail: qcheng@must.edu.mo

*通信作者 周 华, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药药理与中药质量研究。Tel: (+853)88972458 E-mail: hzhou@must.edu.mo

白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 为茜草科 (Rubiaceae) 耳草属 *Hedyotis* Linn. 植物, 广泛分布于我国广东、广西、福建、安徽以及长江以南的其他地区, 具有清热解毒、利尿消肿、活血止痛等功效, 临床主要用于治疗恶性肿瘤、呼吸系统感染、肝炎、阑尾炎、妇科等疾病, 外用治疗毒蛇咬伤、疮肿热痛等^[1-2]。白花蛇舌草为民间常用草药, 近年来由于其具有抗肿瘤和抗菌消炎等药理作用, 引起了广泛的关注, 不仅开展了大量研究, 而且常将其用于治疗肿瘤的中药方剂中。但《中国药典》2015年版仅收录了包含白花蛇舌草的16种复方制剂, 如花红片、益肺清化膏等, 并未收录其原料药材。白花蛇舌草来源广泛, 又为全草入药, 易与其他药材混淆, 因此建立其质量标准是十分必要的。目前白花蛇舌草已被列入《广东省中药材标准》^[3]《广西中药材标准》^[4]《福建省中药材标准》^[5]《湖南省中药材标准》^[6]《四川省中药材标准》^[7]《山东省中药材标准》^[8]《北京市中药材标准》^[9]《上海市中药材标准》^[10]等多个省市(自治区)的地方标准。

水线草 *Hedyotis corymbosa* (L.) Lam. 与白花蛇舌草同属于茜草科耳草属植物, 广泛分布于我国广东、广西、福建、海南、四川等南部和西南部地区, 具有清热解毒的功效, 用于治疗疟疾、肠痈、肿毒、烫伤等。现代药理研究表明其具有抗肿瘤、保肝、抗氧化和抗菌等作用^[11]。目前关于水线草化学成分和药理活性等方面的研究都比较少, 也未被收录进入《中国药典》, 其药材质量标准仅被收录于某些地方标准, 如《广东省中药材标准》^[3]和《上海市中药材标准》^[10]。

在民间, 水线草经常被充当白花蛇舌草药材使用, 为白花蛇舌草混淆品中使用范围最广、出现频率最高的品种, 多数地区使用的白花蛇舌草实为水线草, 或为二者混用^[12-15]。由于水线草和白花蛇舌草有十分相似的性状特征, 功效相似, 本文对白花蛇舌草和水线草的研究现状进行综述, 从药用沿革、混用情况、商品状况、本草考证、性状及显微特征、化学成分、药理活性及鉴别方法等方面对二者进行比较, 为其进一步研究开发和使用提供参考。

1 药用沿革

白花蛇舌草民间应用始于清朝末年的中国厦门、汕头一带, 其后大量出口至东南亚地区。20世纪60年代以来, 白花蛇舌草逐渐由民间草药转型成为中成药原料药, 是目前中国白花蛇舌草药材商品

中的主流品种。水线草的商品药材和新鲜品在中国华南地区也被广泛使用^[16], 为民间常用草药, 近代多被当作白花蛇舌草的替代品或混用品使用, 《常用中草药手册》^[12]最早记录了二者的关系, 谓: “两者功效基本相同, 一般认为防治肿瘤以白花蛇舌草为好。分布地区以水线草为广”。这可能是二者出现混用的起因。

2 混用情况

市场上白花蛇舌草和水线草的混用情况很普遍, 在福建、贵州、海南等地对白花蛇舌草的品种调查发现了多种混淆品, 其中水线草是出现频率高且具有相似药理作用的混淆品^[13-14, 17]。四川省中药研究所对四川、贵州、云南、广西、广东、海南、福建、江苏等省区直辖市70余个地、市、县的白花蛇舌草商品及民间习用品使用情况进行了调查, 发现白花蛇舌草为主流品种, 主产于我国东南沿海、浙江、江西、湖北等地, 主要为野生, 近年江苏省也有栽培; 水线草则为次主流品种, 主产于我国两广、福建及海南省区, 全为野生, 在两广一带广泛作为白花蛇舌草替代品使用^[15]。国内以及出口至国外的药材商品中二者混用情况均较严重, 近年有研究发现购自中国香港、美国波士顿市场的白花蛇舌草样品实为水线草^[18]。但部分研究^[3, 12, 19]亦认为水线草可以作为白花蛇舌草的替用品使用。

3 商品状况

白花蛇舌草在药用制剂和日常饮品中都有广泛应用, 可与其他中药组成多种复方制剂, 如乙肝宁颗粒、双虎清肝颗粒、花红片/胶囊/颗粒、抗骨髓炎片、男康片、肾炎康复片、金蒲胶囊、炎宁糖浆、茵芪康复颗粒、复方瓜子金颗粒、养正消积胶囊、益肺清化膏、鼻炎宁片、癥清片等, 还可以单味药制成白花蛇舌草注射液, 用于湿热蕴毒所致的呼吸道感染等炎症、痈疖脓肿、术后感染及癌症辅助治疗。目前市场上还有1种以白花蛇舌草水为原料的饮料——白花蛇舌草水, 具有清热解毒作用, 累计出口了20多个国家和地区。作为有如此大需求量的药材, 白花蛇舌草的真伪鉴定方法和质量控制标准对其药用和食用安全至关重要。水线草在药用制剂等方面的应用甚少, 一般仅为煎汤服用或煎水外洗^[3]。

4 本草考证

白花蛇舌草的本草考证有2种说法, 第1种是赵正山^[20]认为唐·《新修本草》第20卷的有名无用

“蛇舌”为最早记载，这与福建漳州地区将白花蛇舌草称为“蛇舌草”相吻合。《新修本草》记载^[21]：“蛇舌，味酸，平，无毒，主除留血、惊气、蛇痫。生大火之阳，四月采花，八月采根”。但四川省中药研究所的研究人员^[15]认为，这段记载所指性味特征与白花蛇舌草并不太相符。白花蛇舌草并不具酸味，而且多在 7~9 月采收全草，无分别采地上、地下部分的习惯，从而判断《新修本草》所载之“蛇舌”并不是今所指的白花蛇舌草。

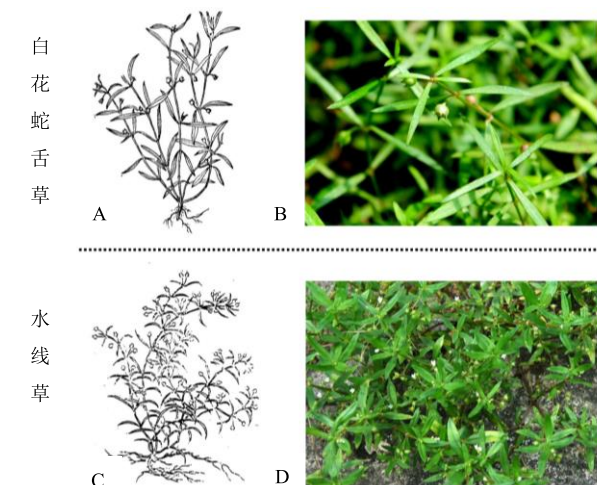
第 2 种是更常见而且得到普遍认同的说法，白花蛇舌草一名历代本草未见收载，始见于《潮州志·药物志》，云：“茎、叶榨汁饮服，治盲肠炎有特效，又可治一切肠病”。华南民间习称蛇舌草、龙利草或蛇舌癩，其花白色，叶细条形，状如蛇舌^[15]。

历代本草虽对水线草并无记载，但清朝吴其浚所著的《植物名实图考》却有其近似植物的记载：“水线草生水滨，处处有之，丛生，细茎如线，高五六寸，叶亦细长，茎间结青实如绿豆大，颇似牛毛粘而茎稍韧，叶微大，赭根有须，俚医以洗无名肿毒。”根据该书附图的性状特征，显示与今之水线草特征一致，故最早记载水线草的应为《植物名实图考》^[22]。

5 性状及显微鉴别

白花蛇舌草和水线草均为茜草科耳草属的 1 年生披散草本植物，性状相似，但茎、花、果等处有细微差别，二者的外观见图 1。白花蛇舌草和水线草性状上的差异主要为白花蛇舌草茎为扁或圆柱形，花单生或对生于叶腋，常具短而略粗的花梗，蒴果扁球形；水线草茎为方柱形，花腋生，多为 2~

5 朵排列成伞房花序，花梗长而纤细，蒴果圆球形^[3,13,23]。二者显微上的差异主要为白花蛇舌草髓部可见草酸钙小簇晶及稀少淀粉粒，水线草髓部可见草酸钙小簇晶及偶有油滴^[13,15,23-24]。白花蛇舌草和水线草性状和显微特征大同小异，在鉴别上有一定的难度，尤其是干燥或者粉碎成饮片之后这些形态特征将变得不明显，更难区分。二者的性状显微特征比较见表 1^[3,13,15,23-24]。



A-白花蛇舌草墨线图，来源于《中国植物志》网站 B-白花蛇舌草植物图 C-水线草墨线图，来源于《植物名实图考》 D-水线草植物图；B、D 照片由香港浸会大学陈虎彪教授提供
A-ink drawing of *H. diffusa*, from the website of *Flora of China* B-photo of *H. diffusa* C-ink drawing of *H. corymbosa*, from the writing of *Zhiwu Mingshi Tukao* D-photo of *H. corymbosa*; B and D are provided by Prof. Chen Hu-biao from Hong Kong Baptist University

图 1 白花蛇舌草和水线草的墨线图 (A、C) 及植物图 (B、D)
Fig. 1 Ink drawings (A and C) and photos (B and D) of *H. diffusa* and *H. corymbosa*

表 1 白花蛇舌草和水线草的性状与显微特征比较

Table 1 Comparison on morphological and microscopic characteristics of <i>H. diffusa</i> and <i>H. corymbosa</i>		
部位	白花蛇舌草	水线草
植物形态	茎 呈扁或圆柱形，从基部分枝，株高 20~50 cm	呈方柱形，多分枝，无毛或棱上疏被短柔毛，株高 15~50 cm
叶	对生，无柄，膜质，线形，长 1~3 cm，宽 1~3 mm	对生，近无柄，膜质，线形或狭披针形，长 1~2 cm，宽 1~3 mm
托叶	合生，长 1~2 mm，顶部芒尖	合生，长 1~1.5 mm，顶端有数条短刺
花	单生或双生于叶腋；花梗略粗壮；花萼筒状，4 裂，裂片边缘具短刺毛；花冠漏斗形，长约 3 mm，纯白色，先端 4 深裂	腋生，多为 2~5 朵排列成伞房花序，罕为单生；总花梗纤细如丝；花萼广卵圆形，外被柔毛，端部 4 齿裂；花冠漏斗形，白色或淡红色，裂片 4
果	蒴果扁球形，直径 2~2.5 mm，宿存萼檐裂片，成熟时顶部室背开裂	蒴果圆球形，直径 1.2~1.8 mm，顶端平，宿存萼檐裂片，成熟时顶部室背开裂
种子	每室约 10 粒，有棱，干后深褐色	每室 10 粒以上，有棱，干后深褐色

续表 1

部位	白花蛇舌草	水线草
药材性状	全草 扭缠成团状, 灰绿色或灰棕色	扭缠成团状, 灰绿色或灰棕色
茎	细易折断, 卷曲, 质脆, 髓部白色	四棱形, 多数中空, 略显粗大且稍硬
叶	叶多皱缩, 破碎, 条形至条状披针形, 托叶两片 长 1~2 mm	条形或条状披针形
花	单生或对生于叶腋	伞房状花序, 2~5 朵
果	蒴果扁球形, 腋生, 灰褐色, 膜质, 成熟时顶端 室背开裂	蒴果圆球形, 膜质, 顶端平, 顶端室背开裂; 果梗 纤如丝状
气味	气微, 味淡	气微, 味淡
茎横切面	轮廓 圆形或略扁	四棱形
显微结构	表皮 细胞 1 列, 常有乳突状单细胞非腺毛, 外披角质 层	细胞 1 列, 常有乳突状单细胞非腺毛, 外披角质层
	皮层 窄, 含少量草酸钙针晶束, 内皮层细胞 1 列	窄, 含少量草酸钙针晶束, 内皮层细胞 1 列
	韧皮部 狭窄	狭窄
	木质部 导管常为径向单列, 木纤维壁较厚木化	导管多个径向散列, 木纤维壁厚木化
	髓部 宽广, 中央常呈空洞状, 偶见草酸钙小簇晶	宽广, 有草酸钙小簇晶, 偶有油滴

6 化学成分

6.1 白花蛇舌草化学成分

国内对白花蛇舌草的化学成分研究始于 20 世纪 60 年代, 到目前为止已分离得到蒽醌类、萜类(三萜类和环烯醚萜类)、黄酮类、甾醇类、多糖类等成分, 其中研究比较深入和广泛的为蒽醌类和萜类成分, 目前分离得到的各类成分见表 2。《中国药典》

2015 年版收载了白花蛇舌草复方制剂的定量测定方法, 即测定环烯醚萜类化合物去乙酰车叶草苷酸甲酯的量^[53], 《广东省中药材标准》中白花蛇舌草的质量控制方法为检测三萜类化合物熊果酸和齐墩果酸^[3]的量, 不过这 3 种萜类化合物在白花蛇舌草和水线草中均存在, 并不能有效区分二者, 用于控制质量并不理想。

表 2 从白花蛇舌草中分离鉴定的化合物

Table 2 Compounds isolated and identified from *H. diffusa*

编号	种类	名称	文献
1	蒽醌类	2-甲基-3-羟基蒽醌 (2-methyl-3-hydroxy anthraquinone)	25
2		2-甲基-3-甲氧基蒽醌 (2-methyl-3-methoxy anthraquinone)	25
3		2-甲基-3-羟基-4-甲氧基蒽醌 (2-methyl-3-hydroxy-4-methoxy anthraquinone)	25
4		2,3-二甲氧基-6-甲基蒽醌 (2,3-dimethoxy-6-methyl anthraquinone)	26
5		2-羟基-1-甲氧基蒽醌 (2-hydroxy-1-methoxy anthraquinone)	27
6		2-羟基-1,3-甲氧基蒽醌 (2-hydroxy-1,3-methoxy anthraquinone)	27
7		2,6-二羟基-1-甲氧基-3-甲基蒽醌 (2,6-dihydroxy-1-methoxy-3-methyl anthraquinone)	28
8		2-羟基-3-甲基-1-甲氧基蒽醌 (2-hydroxy-3-methyl-1-methoxy anthraquinone)	28-29
9		2-羟基-3-甲氧基-7-甲基蒽醌 (2-hydroxy-3-methoxy-7-methoxy anthraquinone)	29
10		2,6-二羟基-3-甲基-4-甲氧基蒽醌 (2,6-dihydroxy-3-methyl-4-methoxy anthraquinone)	30
11		1,3-二甲氧基-2-羟基蒽醌 (1,3-dimethoxy-2-droxy anthraquinone)	31
12		2-羟基-3-甲氧基-6-甲基蒽醌 (2-hydroxy-3-methoxy-6-methyl anthraquinone)	31
13		2-羟基-3-甲氧基-7-羟甲基蒽醌 (2-hydroxy-3-methoxy-7-hydroxymethyl anthraquinone)	31
14		2-羟基-6-甲基蒽醌 (2-hydroxy-6-methyl anthraquinone)	31
15		1,4-二羟基-2-羟甲基蒽醌 (1,4-dihydroxy-2-hydroxymethyl anthraquinone)	32
16		1,4-二羟基-2,3-二甲氧基蒽醌 (1,4-dihydroxy-2,3-dimethoxy anthraquinone)	32
17		2-羟甲基-10-羟基-1,4-蒽醌 (2-hydroxymethyl-10-hydroxy-1,4-anthraquinone)	32
18		2,3-二甲氧基-9-羟基-1,4-蒽醌 (2,3-dimethoxy-9-hydroxy-1,4-anthraquinone)	32
19		2,7-二羟基-3-甲基蒽醌 (2,7-dihydroxy-3-methyl anthraquinone)	33

续表 2

编号	种类	名称	文献
20	环烯醚	车叶草酸 (asperulosidic acid)	34
21	萜类	去乙酰车叶草苷酸 (deacetyl asperulosidic acid)	34
22		车叶草苷酸甲酯 (asperulosidic acid methyl ester)	35
23		去乙酰车叶草苷酸甲酯 (deacetyl asperulosidic acid methyl ester)	36
24		车叶草苷 (asperuloside)	34
25		去乙酰车叶草苷 (deacetyl asperuloside)	35
26		鸡屎藤次苷 (scandoside)	34
27		鸡屎藤次苷甲酯 (scandoside methyl ester)	34
28		10-乙酰基鸡屎藤次苷 (10-acetyl scandoside)	37
29		<i>E</i> -6- <i>O</i> -对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>E</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl scandoside methyl ester)	38
30		<i>E</i> -6- <i>O</i> -对-甲氧基桂皮酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>E</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -methoxycinnamoyl scandoside methyl ester)	38
31		<i>E</i> -6- <i>O</i> -阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>E</i> -6- <i>O</i> -feruloyl scandoside methyl ester)	38
32		<i>Z</i> -6- <i>O</i> -对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>Z</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl scandoside methyl ester)	39
33		<i>Z</i> -6- <i>O</i> -对-甲氧基桂皮酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>Z</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -methoxycinnamoyl scandoside methyl ester)	39
34		<i>Z</i> -6- <i>O</i> -对-阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯 (<i>Z</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -feruloyl scandoside methyl ester)	39
35		<i>E</i> -6- <i>O</i> -对-香豆酰-10-甲醚鸡屎藤次苷甲酯 (<i>E</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl-10-methoxy scandoside methyl ester)	40
36		京尼平苷酸 (geniposidic acid)	34
37		10-去氢京尼平苷 (10-dehydrogeniposide)	41
38		<i>E</i> -6- <i>O</i> -对-香豆酰基鸡屎藤次苷甲酯-10-甲醚 (<i>E</i> -6- <i>O</i> - <i>p</i> -coumaroyl scandoside methyl ester-10-methyl ether)	42
39	三萜类	熊果酸 (ursolic acid)	43-44
40		齐墩果酸 (oleanolic acid)	44-45
41	黄酮类	芦丁 (rutoside)	28
42		槲皮素 (quercetin)	46
43		槲皮素-3- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷 (quercetin-3- <i>O</i> -glucopyranside)	46
44		槲皮素-3- <i>O</i> -槐糖苷 (quercetin-3- <i>O</i> -sophorose)	46
45		槲皮素-3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基)-β- <i>D</i> -吡喃半乳糖苷 [quercetin-3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl)-β- <i>D</i> -galactopyranoside]	47
46		槲皮素-3- <i>O</i> -[2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>E</i> -阿魏酰基)-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基]-β- <i>D</i> -吡喃半乳糖苷 {quercetin-3- <i>O</i> -[2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>E</i> -feruloyl)-β- <i>D</i> -glucopyranosyl]-β- <i>D</i> -galactopyranoside}	47
47		山柰酚 (kaempferol)	37,48
48		山柰酚-3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基)-β- <i>D</i> -吡喃半乳糖苷 [kaempferol-3- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl)-β- <i>D</i> -galactopyranoside]	47
49		山柰酚-3- <i>O</i> -[2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>E</i> -阿魏酰基)-β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基]-β- <i>D</i> -吡喃半乳糖苷 {kaempferol-3- <i>O</i> -[2- <i>O</i> -(6- <i>O</i> - <i>E</i> -feruloyl)-β- <i>D</i> -glucopyranosyl]-β- <i>D</i> -galactopyranoside}	47
50		3-甲氧基-5,7-二羟基黄酮醇 (3-methoxy-5,7-dihydroxy flavonol)	37
51		穗花杉双黄酮 (amentoflavone)	27
52		5-羟基-6,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (5-hydroxy-6,7,3',4'-tetamethoxy flavone)	49
53	甾醇类	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	43,45,50
54		β-谷甾醇-β- <i>D</i> -葡萄糖苷 (β-sitosterol-β- <i>D</i> -glucoside)	51
55		豆甾醇 (stigmasterol)	45
56		豆甾醇-5,22-二烯-3β,7α-二醇 (stigmasterol-5,22-diene-3β,7α-diol)	52
57		豆甾醇-5,22-二烯-3β,7β-二醇 (stigmasterol-5,22-diene-3β,7β-diol)	52
58		胡萝卜苷 (daucosterol)	48
59	其他类	三十一烷 (hentriacontane)	45
60		对香豆酸 (<i>p</i> -coumaric acid)	51
61		4,4-二羟基-古柯间二酸 (4,4-dihydroxy-α-truxilic acid)	44
62		阿魏酸 (ferulic acid)	48
63		东莨菪内酯 (scopoletine)	47
64		乙酰羽扇豆醇酯 (lupenyl acetate)	49
65		咖啡酸 (caffeic acid)	49
66		3,4-二羟基苯甲酸 (3,4-dihydroxybenzoic acid)	49
67		对香豆酸甲酯 (methyl- <i>p</i> -coumarate)	41
68		2-醛基-5-羟甲基呋喃 (2-formyl-5-hydroxymethylfuran)	41
69		10 <i>S</i> -羟基脱镁叶绿素 (10 <i>S</i> -hydroxypheophytin)	18

6.2 水线草化学成分

与白花蛇舌草相比,水线草的化学成分研究较少,已有报道的化学成分主要为萜类、甾醇类、黄酮类、氨基酸类等。萜类包括三萜类和环烯醚萜类化合物,三萜类包括齐墩果酸和熊果酸^[54],环烯醚萜类包括车叶草苷^[55]、车叶草苷酸^[55]、鸡屎藤次苷^[56]、鸡屎藤次苷甲酯^[55]、去乙酰车叶草苷^[55]、去乙酰车叶草苷酸^[55]、*E*-6-*O*-对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯^[57]、10-*O*-benzoyl scandoside methyl ester^[55]、10-*O*-benzoyl deacetyl asperulosidic acid methyl ester^[55]、10-*O*-*p*-*trans*-coumaroyl scandoside methyl ester^[55]、10-*O*-*p*-hydroxybenzoyl scandoside methyl ester^[55]、(+)-lyo-niresinol-3 α -*O*- β -*D*-glucopyranoside^[58]等。甾醇类包括豆甾醇^[54]、 β -谷甾醇^[54]、 γ -谷甾醇^[54]等。黄酮类包括芦丁^[59]、槲皮素、槲皮素-3-*O*-槐糖苷^[60]等。氨基酸类成分包括天冬氨酸、谷氨酸、亮氨酸、丙氨酸等^[61]。另外还有脂肪酸类^[60]、酚性成分^[60]、多糖类^[62]等成分。

6.3 区分白花蛇舌草和水线草的特征化合物

白花蛇舌草和水线草的化学成分虽有很大程度的相似性,但很多研究也发现了区分二者的特征化合物,即仅在白花蛇舌草中发现或仅在水线草中发现的化合物。Li 等^[18]通过薄层色谱法检测从白花蛇舌草中发现 *E*-6-*O*-对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯(29)和 10*S*-羟基脱镁叶绿素(69),它们在水线草中均不存在。姚志红等^[63]通过 UPLC 指纹图谱分析发现 *E*-6-*O*-阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯(31)和 *Z*-6-*O*-对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯(32)仅存在于白花蛇舌草中,槲皮素-3-*O*-桑布双糖苷仅存在于水线草中。陈智华^[60]采用 HPLC 法检测二者,发现 2-甲基-3-羟基蒽醌(1)仅在白花蛇舌草中存在,二氢呋喃香豆素类成分 hedyotiscones A 仅在水线草中存在。

6.4 产地对白花蛇舌草和水线草特征化合物量的影响

多项研究表明,白花蛇舌草和水线草所含化合物的量在不同产地药材中差异较大。例如,广东产白花蛇舌草中的蒽醌类化合物和环烯醚萜类化合物量明显高于其他产地^[64-65]。于莉^[64]采用 HPLC-UV 法对广东、浙江、江西、湖北、福建产的白花蛇舌草中 4 种蒽醌类化合物 2,7-二羟基-3-甲基蒽醌(19)、2-羟基-3-甲基-1-甲氧基蒽醌(8)、2-羟基-3-甲氧基-7-甲基蒽醌(9)和 2-甲基-3-羟基蒽醌(1)

的量进行比较,发现 1 的量最高,4 种蒽醌的总量为广东>浙江>湖北>福建>江西。另一研究也显示广东产的白花蛇舌草所含 2-甲基-3-羟基-4-甲氧基蒽醌(3)和 2-甲基-3-羟基蒽醌(1)的量最高^[65]。于莉^[64]还对 5 个省出产的白花蛇舌草中的对香豆酸(60),以及去乙酰车叶草苷酸(21)、鸡屎藤次苷(26)、*E*-6-*O*-对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯(29)3 个环烯醚萜类成分的量进行测定,发现浙江和广东省产药材中的 3 个环烯醚萜类成分总量最高。李乐道等^[66]采用 HPLC 法检测不同产地白花蛇舌草中去乙酰车叶草苷酸(21)和鸡屎藤次苷(26)的量,也发现在广东所产的药材中 2 个成分的量最高。

Liang 等^[42]采用 HPLC 法检测了白花蛇舌草及其 2 种代用品水线草和纤花耳草中的车叶草苷(24)、*E*-6-*O*-对-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯(29)和 *E*-6-*O*-对-香豆酰基鸡屎藤次苷甲酯-10-甲醚(38)3 个环烯醚萜的量,结果发现 24 在不同产地的白花蛇舌草、水线草和纤花耳草中的量均差异较大;29 和 38 在不同产地的白花蛇舌草中差异较大,在水线草和纤花耳草中量很少或无,也提示 29 和 38 可以当作区分白花蛇舌草和其替代品的潜在化学标志物。

7 药理活性

7.1 白花蛇舌草的药理活性

白花蛇舌草主要有抗肿瘤、抗菌、消炎、抗氧化和免疫调节等作用,其化学成分较复杂,药效物质基础和作用机制尚不十分明确,本文对不同类型化学成分的药理作用进行综述。

7.1.1 萜类 萜类成分为白花蛇舌草的主要成分,包括三萜和环烯醚萜两大类,具有抗肿瘤活性。三萜类化合物主要为熊果酸(39)和齐墩果酸(40),二者广泛存在于食物、植物,尤其是药用植物中,具有抗肿瘤、抗菌消炎、提高机体免疫力、保护肝脏等作用^[67]。白花蛇舌草乙醇提取物中,总三萜类成分量为 11.49 mg/g,其中齐墩果酸为 0.668 mg/g^[68],熊果酸为 3.57 mg/g^[69]。熊果酸对多种肿瘤都有防治作用,如前列腺癌、胸腺癌、肝癌、膀胱癌、肺癌、结肠癌等,体外和体内的研究结果证明其可以抑制多种对于慢性炎症和肿瘤均有重要治疗作用的分子靶点,如核转录因子- κ B(NF- κ B)、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、Bcl-xL 等^[70]。Song 等^[71]研究发现白花蛇舌草中的熊果酸在人卵巢癌 SK-OV-3 细胞中不仅能够通过激活 caspase 诱导调

亡, 而且能够诱导糖原合成酶激酶-3 β 磷酸化, 说明其对于卵巢癌具有治疗作用。Wu 等^[72]从白花蛇舌草中提取得到 5 种有抗肿瘤作用的萜类化合物, 其中齐墩果酸在 2 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下只抑制 ras 基因癌化的成纤维细胞 R6 的生长, 而不抑制共同培养的正常成纤维细胞生长, 这种作用在人肝癌 SMMC-7721 细胞中也存在, 推断齐墩果酸也具有防治癌症的作用。

环烯醚萜类也是白花蛇舌草的主要萜类成分, 常以苷的形式出现。Li 等^[18]发现由该药分离得到的 E-6-O-对-香豆酰鸟尿藤次苷甲酯 (29) 和 10S-羟基脱镁叶绿素 (69) 对人雄性激素非依赖性前列腺癌 PC3 细胞增殖有显著的抑制作用, 后者也可抑制人雄性激素敏感前列腺癌 LNCaP 细胞的增殖。

7.1.2 黄酮类 白花蛇舌草总黄酮具有抗炎及抗菌作用, 对二甲苯诱导的小鼠耳肿胀和醋酸所致小鼠毛细血管通透性升高有一定的抑制作用, 对大鼠松节油气囊肉芽增生和新鲜蛋清诱导大鼠足爪肿胀亦有明显的抑制作用。体外实验显示其对球菌和杆菌均具有不同程度的抑制和杀灭作用, 且对球菌的作用优于杆菌^[73]。何湘蓉等^[74]研究发现白花蛇舌草的黄酮类成分对金色葡萄球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、链球菌和猪巴氏杆菌 5 种病原菌均有较强的抑制作用, 可见白花蛇舌草可用于腹泻、胃肠炎及化脓性疾患等的治疗。

白花蛇舌草总黄酮还有增强机体免疫功能的作用, 能促进刀豆球蛋白 A (ConA) 或脂多糖 (LPS) 诱导的免疫功能低下小鼠脾淋巴细胞增殖反应, 促进免疫功能低下小鼠脾脏 IgM 抗体的形成, 并升高抗肿瘤药物 (环磷酰胺或阿糖胞苷) 所致的小鼠白细胞减少^[75]。

白花蛇舌草总黄酮也具有抗肿瘤作用, 张彦兵等^[76-77]研究证明白花蛇舌草总黄酮对肝癌 MHCC97-H 细胞增殖具有抑制作用, 其对转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 诱导的 MHCC97-H 细胞的上皮间质转化 (EMT) 具有逆转作用。周忆新等^[78]发现白花蛇舌草总黄酮对肝癌 HcpG-2 细胞形态有影响, 可抑制其生长, 并诱导其凋亡。

7.1.3 萜醌类 白花蛇舌草中的萜醌类成分主要以茜素型为主, 也有少量属于大黄素型, 研究较多的是 2-甲基-3-羟基萜醌 (1), 其对肺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、白血病等多种肿瘤细胞增殖具有明显的抑制作用^[79-80], 可诱导卵巢癌细胞凋亡^[81], 并

可协同紫杉醇促进卵巢癌细胞凋亡^[82]。Liu 等^[83]报道白花蛇舌草中的 2-甲基-3-羟基萜醌 (1) 可通过 Ca^{2+} /钙蛋白酶/半胱天冬酶-4 通路, 诱导乳腺 MCF-7 细胞凋亡。Wang 等^[84]研究发现, 白花蛇舌草中的 2-甲基-3-羟基萜醌 (1) 可通过上调 Fas/FasL、肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体 (TRAIL) 和 TRAIL 受体 DR4 的表达以及激活 caspase-8, 从而诱导人类急性单核细胞白血病 THP-1 细胞的凋亡, 且呈剂量依赖性和时间依赖性。Wang 等^[79]发现该成分通过上调 p-p38 MAPK 和下调 p-ERK1/2 表达, 从而促进组织细胞淋巴瘤 U937 细胞凋亡。

7.1.4 甾醇类及多糖类 白花蛇舌草的甾醇类化合物具有抗肿瘤作用, 张硕等^[85]研究发现白花蛇舌草中的豆甾醇对人肝癌 SMMC-7721 细胞具有显著的体外抑制作用, 使癌基因 fos、myc、ras、pim-1、met、rel 下调至正常水平, 使抑癌基因 NF-2 和磷酸激酶 MAP2K6 表达上调至正常水平。豆甾醇对人肝癌 BEL-7402 细胞也具有体外抑制作用, 还可以显著抑制肝癌 H22 细胞增殖, 增加 G_0/G_1 期细胞比例, 降低 G_2/M 期细胞比例^[86]。

白花蛇舌草多糖是由鼠李糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖醛酸、半乳糖及阿拉伯糖等组成的杂多糖, 其中葡萄糖量最多^[87], 有良好的免疫调节活性和抗氧化、抗疲劳和抗肿瘤的作用。翟俊勇等^[88]研究发现其能显著促进 LPS 诱导的脾淋巴细胞增殖和自然杀伤细胞 NK 活性, 明显增强小鼠的免疫功能。李明^[89]发现白花蛇舌草多糖能显著提高游泳小鼠肌糖原和肝糖原的贮存, 提高血清中超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 降低丙二醛 (MDA) 水平, 显著延长小鼠的游泳时间, 在体外有抗氧化活性, 其抑制过氧化损伤可能与抗疲劳作用有关。沈楚云等^[90]研究发现白花蛇舌草多糖提取物 PEHD 对多发性骨髓瘤 RPMI8226 细胞增殖有抑制及诱导凋亡作用。

7.2 水线草的药理活性

目前国内关于水线草的药理作用的研究报道较少, 现有的研究结果表明水线草具有抗肿瘤、解热抗炎、抗氧化、免疫调节和肝脏保护的药理作用, 与白花蛇舌草有一定的相似之处。

从蓉等^[91]发现水线草提取物可明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜 (CAM) 新生血管的生成, 对人结肠癌 HCT-8 和 LoVo 细胞的增殖均有显著抑制作用, 其中 95%乙醇提取物和 50%丙酮提取物的效果明显,

水提取物的抑制作用则很小。孙玉峰^[92]发现水线草水提液对干酵母所致大鼠发热有抑制作用,对腹腔注射醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性增加及对二甲苯所致小鼠耳肿均有抑制作用,还可增强小鼠体内碳粒廓清功能和小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力。

在中国台湾省,水线草可被当成中药白花蛇舌草入药,研究学者对其抗氧化、免疫调节、肝脏保护等药理活性进行了研究,并与白花蛇舌草进行了比较。结果表明水线草能促进X射线照射引起的白细胞损伤的复原,对血细胞比容的恢复作用并不比白花蛇舌草差^[93]。水线草的水提物具有抗氧化和自由基清除活性,能有效清除超氧阴离子并且对大鼠肝组织中 FeCl_2 -抗坏血酸诱导的脂质过氧化反应有一定的抑制作用,但在抗氧化和自由基清除作用的整体评价上水线草与白花蛇舌草还是存在一定的差异,白花蛇舌草的作用更有效,说明二者在抗氧化方面不能完全替代使用^[94]。另外水线草具有肝脏保护作用,不仅可以显著降低天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)指数的急性升高^[95-96],还可以有效缓解大鼠ip肝毒素24h后导致的肝损伤^[95]。

8 白花蛇舌草和水线草的分子鉴定方法

白花蛇舌草和水线草为同科同属的药用植物,所含化合物种类众多,有一定的相似性,但其成分量的高低又受到产地的很大影响,因此用特征性化学成分对二者进行鉴定还存在困难和不确定性。为解决此难题,已有学者利用DNA条形码的ITS序列对白花蛇舌草和水线草进行了快速准确的分子鉴别研究。

Li等^[18]通过设计ITS引物扩增得到白花蛇舌草和水线草的ITS序列区域,发现白花蛇舌草和水线草的该序列存在稳定的差异位点,通过建立系统进化树对购自药材市场的白花蛇舌草药材进行了分子鉴定,结果显示购自广州的药材才是正品的白花蛇舌草,而购自中国香港和美国波士顿的药材则为水线草。该研究也发现了以往的一些关于白花蛇舌草和水线草分子鉴定研究的样品有混淆,也从侧面说明了仅靠性状鉴别白花蛇舌草与水线草有一定的难度。

Li等^[97]还根据白花蛇舌草和水线草的ITS序列中出现的稳定差异位点设计了白花蛇舌草特异性引物,利用环介导等温扩增技术(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)实现了二者的快

速鉴别,利用Genie II等温扩增荧光检测系统可以发现白花蛇舌草的荧光强度快速增加,水线草的荧光强度则没有变化。进一步通过琼脂糖凝胶电泳检测验证,发现白花蛇舌草可以成功扩增出条带,而水线草则不能。LAMP法不仅比传统PCR灵敏度高,反应时间更短,操作更简单,而且不需要特殊的专业仪器,在简单的条件就可以完成检测,这也为分子鉴定的普及和应用提供了可能。

9 结语与展望

白花蛇舌草和水线草的性状和显微特征存在较高的相似性,功效上亦有相似之处,故在商品市场上,二者混淆情况严重。在地方标准和一些专业书籍中,如《广东省中药材标准》《常用中草药手册》和《全国中草药汇编》也认为二者是可以替代使用的。不过,二者在化学成分与药理作用方面还是存在明显差异,采用分子鉴定方法亦是相互鉴别的,因此建议使用上应予以区别。

为了对白花蛇舌草和水线草进行明确的区分,保证二者的准确用药,主要可以从3个方面进行鉴别,即外观性状、化学成分和分子鉴定。外观性状方面主要体现在茎和花部分,白花蛇舌草的茎为扁或圆柱形,花单生或对生,花梗短而略粗;水线草的茎为方柱形,花多为2~5朵排列成伞房花序,花梗长而纤细;但如果是干燥或粉碎成饮片后性状特征将变得不明显而难以区分。化学成分方面主要是通过特征化合物进行鉴别,如*E*-6-*O*-对-香豆酰鸡尿藤次苷甲酯、10-*S*-羟基脱镁叶绿素、*E*-6-*O*-阿魏酰鸡尿藤次苷甲酯、*Z*-6-*O*-对-香豆酰鸡尿藤次苷甲酯和2-羟基-3-甲基蒽醌仅在白花蛇舌草中被发现,槲皮素-3-*O*-桑布双糖苷和二氢呋喃香豆素类成分hedyotiscones A仅在水线草中被发现,因此可以通过检测特征化合物的有无来对二者进行区分,但该方法有可能受限于检测仪器、检测方法和标准品而难以实现。分子鉴定方法则能有效弥补该方法的不足,通过设计ITS引物扩增得到白花蛇舌草和水线草的ITS序列,二者的ITS序列存在稳定的差异位点,从而可以快速对二者进行区分,还可以进一步根据稳定差异位点设计特异性引物,利用LAMP技术检测二者荧光强度的变化以及琼脂糖凝胶电泳条带的有无,即可直观地将二者加以区别。3种鉴定方法相辅相成、互相弥补各自的局限,可以在临床用药前对白花蛇舌草和水线草进行准确的区分鉴别,从而防止混用给治疗带来不

良的后果。

另外直至目前为止,白花蛇舌草和水线草均未有一致的药材质量评价标准,《中国药典》2015年版只收录了含有白花蛇舌草的复方制剂,未收录白花蛇舌草药材,水线草更是仅被部分地方标准收录。地方标准中只有《广东省中药材标准》有定量测定的要求,且白花蛇舌草和水线草的要求一样,均为齐墩果酸和熊果酸的总量不少于0.08%。通过这2个化合物既不能有效区分白花蛇舌草和水线草,也不能全面反映药材质量的优劣,因此有必要对水线草开展进一步的化学成分分离鉴定以及相应的药理活性的研究,探索二者的成分区别和药理作用及机制,在此基础上找到其药效物质基础或特征性化学成分,以建立统一的药材质量标准,为二者以后的合理开发及准确用药提供科学依据。

参考文献

- [1] 纪宝玉, 范崇庆, 裴莉昕, 等. 白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 235-240.
- [2] 黄建荣, 刘咏海, 喻志标, 等. 白花蛇舌草化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中成药, 2005, 27(11): 1329-1331.
- [3] 广东省中药材标准 [S]. 2004.
- [4] 广西中药材标准 (第二册) [S]. 1990.
- [5] 福建省中药材标准 [S]. 2006.
- [6] 湖南省中药材标准 [S]. 2009.
- [7] 四川省中药材标准 [S]. 2010.
- [8] 山东省中药材标准 [S]. 2012.
- [9] 北京市中药材标准 [S]. 1998.
- [10] 上海市中药材标准 [S]. 1994.
- [11] 李洪权. 水线草化学成分及质量标准研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [12] 广州部队后勤部卫生部. 常用中草药手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1969.
- [13] 戴鏐英, 金琪漾. 福建白花蛇舌草的品种调查与鉴定 [J]. 福建中医药, 1982(1): 56-58.
- [14] 郑才成. 我省白花蛇舌草及其混淆品的鉴别研究 [J]. 海南医学, 1990, 1(1): 57-58.
- [15] 徐国钧, 徐珞珊, 王峥涛. 常用中药材品种整理和质量研究 (南方协作组: 第四册) [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 2001.
- [16] 赵中振. 肖培根. 当代药用植物典 (第四册) [M]. 香港: 香港赛马会中药研究院, 2006.
- [17] 殷昊, 海市. 白花蛇舌草及其混淆种类的形态组织学鉴定 [J]. 中国中药杂志, 1989, 14(2): 9.
- [18] Li M, Jiang R W, Hon P M, et al. Authentication of the anti-tumor herb Baihuasheshecao with bioactive marker compounds and molecular sequences [J]. Food Chem, 2010, 119(3): 1239-1245.
- [19] 王丽, 周诚. 白花蛇舌草与其混淆品水线草研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(12): 1139-1141.
- [20] 赵正山. “白花蛇舌草”简考 [J]. 福建中医药, 1982(1): 36.
- [21] 唐·苏敬. 尚志钧辑校. 唐·新修本草 (辑复本) 卷廿 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1981.
- [22] 清·吴其浚. 植物名实图考 [M]. 上海: 商务印书馆, 1957.
- [23] 吴良才. 白花蛇舌草与水线草的鉴别 [J]. 医学信息 (下旬刊), 2009, 1(10): 135-136.
- [24] 郭巧玲, 田素英. 水线草的生药学鉴定 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(11): 764.
- [25] Tai D F, Lin Y M, Chen F C. Components of *Hedyotis diffusa* Willd [J]. Hua Hsueh Chem, 1979(3): 60-61.
- [26] Ho T I, Chen G P, Lin Y C, et al. An anthraquinone from *Hedyotis diffusa* [J]. Phytochemistry, 1986, 25(8): 1988-1989.
- [27] 吴孔松, 张坤, 谭桂山, 等. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(11): 817-818.
- [28] 周应军, 吴孔松, 曾光尧, 等. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(7): 590-593.
- [29] 康兴东, 李锐, 毛羽, 等. 白花蛇舌草的化学成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(8): 479-481.
- [30] Kang X D, Li X, Zhao C C, et al. Two new anthraquinones from *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(1/2): 193-197.
- [31] Huang W H, Yu S H, Li Y B, et al. Four anthraquinones from *Hedyotis diffusa* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(9/10): 887-889.
- [32] Permana D, Lajis N H, Thman A G, et al. Anthraquinones from *Hedyotis herbacea* [J]. J Nat Prod, 1999, 62(10): 1430-1431.
- [33] 于莉, 李俊明, 姜珍, 等. 白花蛇舌草中的一个新蒽醌 [J]. 中国药物化学杂志, 2008, 84(4): 298-299.
- [34] Takagi S, Yamaki M, Nishihama Y, et al. On the iridoid glucosides of the Chinese drug *Hedyotis diffusa* Willd [J]. Shoyakugaku Zasshi, 1982, 36(4): 366-369.
- [35] 吴孔松, 曾光尧, 谭桂山, 等. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(6): 52-54.
- [36] Li C, Xue X, Zhou D, et al. Analysis of iridoid glucosides in *Hedyotis diffusa* by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48(1): 205-206.
- [37] 杨亚滨, 杨雪琼, 丁中涛, 等. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2007, 29(2): 187-189.

- [38] Nishihama Y, Masuda K, Yamaki M, *et al.* Three new iridoid glucosides from *Hedyotis diffusa* [J]. *Planta Med*, 1981, 43(9): 28-33.
- [39] Wu H M, Tao X L, Cheng Q, *et al.* Iridoids from *Hedyotis diffusa* [J]. *J Nat Prod*, 1991, 54(1): 254-256.
- [40] Liang Z, Jiang Z, Ho H, *et al.* Comparative analysis of *Oldenlandia diffusa* and its substitutes by high performance liquid chromatographic fingerprint and mass spectrometric analysis [J]. *Planta Med*, 2007, 73(14): 1502-1508.
- [41] 张永勇, 罗佳波. 白花蛇舌草化学成分研究 [J]. 中药材, 2008, 3(1): 522-524.
- [42] Liang Z T, Jiang Z H, Leung K S Y, *et al.* Determination of iridoid glucosides for quality assessment of *Herba Oldenlandiae* by high-performance liquid chromatography [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(8): 1131-1137.
- [43] 傅丰永, 徐宗沛, 李明道, 等. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1963, 10(10): 618-621.
- [44] 吕华冲, 何 军. 白花蛇舌草化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 1996, 8(1): 34-37.
- [45] 蔡楚伦, 钱秀丽, 姜达衢. 白花蛇舌草的化学成分研究 I [J]. 药学学报, 1964, 11(12): 809-814.
- [46] Lu C M, Yang J J, Wang P Y, *et al.* A new acylated flavonol glycoside and antioxidant effects of *Hedyotis diffusa* [J]. *Planta Med*, 2000, 66(4): 374-377.
- [47] Kim Y, Park E J, Kim J, *et al.* Neuroprotective constituents from *Hedyotis diffusa* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(1): 75-78.
- [48] 斯建勇, 陈迪华, 潘瑞乐, 等. 白花蛇舌草的化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(6): 942-944.
- [49] 刘晶芝, 王 莉. 白花蛇舌草化学成分研究 [J]. 河北医科大学学报, 2007, 28(3): 188-190.
- [50] Yang T H, Chen K T, Chen C H, *et al.* Studies on the constituents of formosan *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. *J Taiwan Pharm Assoc*, 1971, 23(1): 75-78.
- [51] 蔡楚枪, 钱秀丽, 李志和, 等. 白花蛇舌草的化学成分研究 II [J]. 药学学报, 1966, 13(3): 181-185.
- [52] 谭宁华, 王双明, 杨亚滨, 等. 白花蛇舌草的抗肿瘤活性和初步化学研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14(5): 33-36.
- [53] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [54] Hui W H, Lam C N. The occurrence of triterpenoids and steroids in some plants of the Rubiaceae family of Hong Kong [J]. *Aust J Chem*, 1964, 17(4): 493-495.
- [55] Otsuka H, Yoshimura K, Yamasaki K, *et al.* Isolation of 10-O-acyl iridoid glucosides from a Philippine medicinal plant, *Oldenlandia corymbosa* L. (Rubiaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1991, 39(8): 2049-2052.
- [56] Takagi S, Yamaki M, Masuda K, *et al.* Studies on the herb medical materials used for some tumors. II. On the constituents of *Hedyotis corymbosa* Lam [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1981, 101(7): 657-659.
- [57] Liang Z, He M, Fong W, *et al.* A comparable, chemical and pharmacological analysis of the traditional Chinese medicinal herbs *Oldenlandia diffusa* and *O. corymbosa* and a new valuation of their biological potential [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(4): 259-267.
- [58] 旷莉萨, 江 炜, 侯爱君, 等. 水线草的化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1020-1024.
- [59] Noiarsa P, Ruchirawat S, Otsuka H, *et al.* Chemical constituents from *Oldenlandia corymbosa* L. of Thai origin [J]. *J Nat Med*, 2008, 62(2): 249-250.
- [60] 陈智华. 白花蛇舌草与水线草化学成分比较分析 [D]. 沈阳: 辽宁师范大学, 2012.
- [61] 周 诚, 王 丽, 冯小映. 白花蛇舌草与水线草中氨基酸的含量测定 [J]. 中药材, 2002, 13(7): 480-481.
- [62] 周海玲, 马 麟, 龚义明. 不同产地水线草中多糖含量比较 [J]. 北方药学, 2016, 13(4): 2-3.
- [63] 姚志红, 周先强, 温丽荣, 等. UPLC 指纹图谱结合化学计量的白花蛇舌草真伪鉴别研究 [J]. 中药材, 2016, 39(4): 737-742.
- [64] 于 莉. 白花蛇舌草抗肿瘤活性成分的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [65] 李俊明, 于 莉, 马 临, 等. HPLC 法测定不同产地白花蛇舌草中 2 种蒽醌化合物的含量 [J]. 药物分析杂志, 2008, 28(9): 1478-1480.
- [66] 李乐道, 秦书德. HPLC 法测定白花蛇舌草药材中 2 种环烯醚萜类成分含量 [J]. 西北药学杂志, 2011, 26(5): 327-329.
- [67] Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 1995, 49(2): 57-68.
- [68] 谢 艳, 林圣云, 任其龙. 白花蛇舌草中熊果酸的提取工艺研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(3): 474-477.
- [69] 陆 慧, 贾晓斌, 施 峰, 等. 超临界 CO₂ 萃取白花蛇舌草中三萜类成分的工艺研究 [J]. 中成药, 2011, 33(8): 1429-1432.
- [70] Shanmugam M K, Dai X, Kumar A P, *et al.* Ursolic acid in cancer prevention and treatment: Molecular targets, pharmacokinetics and clinical studies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(11): 1579-1587.
- [71] Song Y H, Jeong S J, Kwon H Y, *et al.* Ursolic acid from *Oldenlandia diffusa* induces apoptosis via activation of caspases and phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 beta in SK-OV-3 ovarian cancer cells [J]. *Biol*

- Pharm Bull*, 2012, 35(7): 1022-1028.
- [72] Wu P K, Tai W C S, Liang Z T, *et al.* Oleanolic acid isolated from *Oldenlandia diffusa* exhibits a unique growth inhibitory effect against ras-transformed fibroblasts [J]. *Life Sci*, 2009, 85(3): 113-121.
- [73] 王宇翎, 张 艳, 方 明, 等. 白花蛇舌草总黄酮的抗炎及抗菌作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(3): 348-350.
- [74] 何湘蓉, 李彩云, 易金娥, 等. 白花蛇舌草有效成分提取及抗菌作用研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2008, 27(1): 27-29.
- [75] 王宇翎, 张 艳, 方 明, 等. 白花蛇舌草总黄酮的免疫调节作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(4): 444-447.
- [76] 张彦兵, 王天昶, 朱 娇, 等. 白花蛇舌草总黄酮对肝癌 MHCC97-H 细胞增殖的抑制作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(19): 2716-2719.
- [77] 张彦兵, 朱 娇, 肖菊香, 等. 白花蛇舌草总黄酮对 TGF- β 1 诱导的肝癌 MHCC97-H 细胞 EMT 的逆转作用及其机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2016, 37(2): 279-282.
- [78] 周忆新, 吴 杨, 顾 珉. 白花蛇舌草总黄酮体外对人肝癌细胞 HepG-2 的作用 [J]. 抗感染药学, 2009, 6(3): 179.
- [79] Wang N, Li D Y, Niu H Y, *et al.* 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd induces apoptosis in human leukemic U937 cells through modulation of MAPK pathways [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(6): 752-758.
- [80] Shi Y, Wang C H, Gong X G. Apoptosis-inducing effects of two anthraquinones from *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6): 1075-1078.
- [81] 万小旭, 张 行, 王佳贺. 白花蛇舌草的有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌通过 Fas/FasL 信号通路诱导卵巢癌细胞凋亡 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(12): 1405-1409.
- [82] 张 舫, 梁春波. 2-羟基-3-甲基蒽醌联合紫杉醇对卵巢癌细胞 Caspase-8、Caspase-9 及 Caspase-3 表达影响 [J]. 临床军医杂志, 2016, 44(10): 1078-1081.
- [83] Liu Z, Liu M, Liu M, *et al.* Methylanthraquinone from *Hedyotis diffusa* induces Ca^{2+} -mediated apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(1): 142-147.
- [84] Wang J H, Shu L H, Yang L L, *et al.* 2-Hydroxy-3-methylanthraquinone from *Hedyotis diffusa* Willd induces apoptosis via alteration of Fas/FasL and activation of caspase-8 in human leukemic THP-1 cells [J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(7): 577-583.
- [85] 张 硕, 王宏韬, 石振艳, 等. 应用基因芯片技术研究白花蛇舌草总黄酮抑制人肝癌细胞体外生长的靶基因调控 [J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(8): 1181-1183.
- [86] 张 硕, 岳 旺, 王 蕾, 等. 白花蛇舌草总黄酮对肝癌细胞的体内外抑制作用及对其增殖周期、凋亡的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(11): 2016-2017.
- [87] 马 河, 程艳琳, 张金杰, 等. 白花蛇舌草总多糖的分离纯化、结构鉴定及初步免疫活性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 37-40.
- [88] 翟俊勇, 田 梦, 贺建华, 等. 白花蛇舌草多糖对免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究 [J]. 中药材, 2015, 38(9): 1942-1945.
- [89] 李 明. 白花蛇舌草多糖的抗疲劳抗氧化作用研究 [J]. 食品科技, 2014, 39(7): 190-193.
- [90] 沈楚云, 林圣云, 戴铁颖, 等. 白花蛇舌草诱导骨髓瘤 8226 细胞凋亡的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2012, 22(1): 4-7.
- [91] 丛 蓉, 旷丽莎, 冯 静, 等. 水线草初提物药理作用的初步研究 [J]. 华东师范大学学报: 自然科学版, 2007, 3(2): 137-140.
- [92] 孙玉峰. 水线草的药理作用及其相关的物质基础研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [93] Yang J J, Lin C C, Hsu H Y. The possible use of Peh-Hue-Juwa-Chi-Cao as an antitumour agent and radioprotector after therapeutic irradiation [J]. *Phytother Res*, 1997, 11(1): 6-10.
- [94] Lin C C, Ng L T, Yang J J. Antioxidant activity of extracts of Peh-Hue-Juwa-Chi-Cao in a cell free system [J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(3): 339-349.
- [95] Chimkode R, Patil M B, Jalalpure S, *et al.* A study of hepatoprotective activity of *Hedyotis corymbosa* Linn., in albino rats [J]. *Anc Sci Life*, 2009, 28(4): 32-35.
- [96] Lin C C, Ng L T, Yang J J, *et al.* Anti-inflammatory and hepatoprotective activity of peh-hue-juwa-chi-cai in male rats [J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(2/3): 225-234.
- [97] Li M, Wong Y L, Jiang L L, *et al.* Application of novel loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for rapid authentication of the herbal tea ingredient *Hedyotis diffusa* Willd. [J]. *Food Chem*, 2013, 141(3): 2522-2525.