

• 综 述 •

金银花和山银花的研究现状及质量控制的关键问题

肖美凤^{1,2,3}, 刘文龙^{1,2,3}, 周 晋^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3}, 贺福元^{1,2,3*}, 周逸群^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖湘中药资源保护与利用 2011 协同创新中心, 湖南 长沙 410208

摘 要: 金银花和山银花在《中国药典》2015 年版中的性味与归经、功能与主治、用法与用量上无差异, 自《中国药典》2005 年版将金银花和山银花分列, 纷争不断。通过查阅国内外文献, 从金银花和山银花的用药沿革、鉴别、化学成分、药理作用及质量控制等方面入手, 探讨金银花和山银花的异同及质量控制的关键问题; 为解决金银花和山银花的分合问题, 促进中药材产业的发展奠定基础。

关键词: 金银花; 山银花; 质量控制; 印迹模板; 中药材产业

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)20-4905-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.030

Research status of *Lonicera Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos* and its key issues for quality control

XIAO Mei-feng^{1,2,3}, LIU Wen-long^{1,2,3}, ZHOU Jin^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Hunan Province 2011 Collaborative Innovation Center of Protection and Utilization of Huxiang Chinese Medicine Resource, Changsha 410208, China

Abstract: More and more disputes have happened to confront continuously since the separation of *Lonicera Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos* in the 2005 edition of Chinese Pharmacopoeia, however, there are no differences in the properties, flavors, and channel tropism, functions of curing, usage and dosage in the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia. By consulting literatures on the medical history, identification, chemical composition, pharmacological action, quality control, and other aspects of *Lonicera Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos* at home and abroad in recent years, we explore the similarities and differences between *Lonicera Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos*, and the key issues of quality control in order to solve the problem of the combination and separation between them, which can lay a foundation for promoting the development of traditional Chinese medicinal materials industry.

Key words: *Lonicera Japonicae Flos*; *Lonicerae Flos*; quality control; imprinted template; traditional Chinese medicinal materials industry

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花, 主产于山东、陕西、河南等北方多省; 山银花为忍冬科植物灰毡毛忍冬 *L. macranthoides* Hand. -Mazz.、红腺忍冬 *L. hypoglauca* Miq.、华南忍冬 *L. confusa* DC. 和黄褐

毛忍冬 *L. fulvotomentosa* Hsu et S. C. Cheng 的干燥花蕾或带初开的花, 主产于四川、湖南、广东等南方多省。金银花和山银花为同科异种植物的干燥花蕾, 具有清热解毒、疏散风热的功能, 主治痈肿疮、喉痹、丹毒、热毒血痢、风热感冒、温病发热

收稿日期: 2018-05-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703824); 湖南省自然科学基金资助项目 (2017JJ3236); 湖南省教育厅一般项目 (17C1209); 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室资助项目 (201705)

作者简介: 肖美凤 (1978—), 女, 讲师, 研究方向为中药及复方物质基础、质量控制研究。Tel: 13874979178 E-mail: xiaomf.002@163.com

*通信作者 贺福元 E-mail: pharmsharking@tom.com

周逸群 E-mail: zhouyiqun123@sina.com

等病症^[1]。临床上两者不加区别,长期混用;《中国药典》2005 年版将金银花和山银花分列,然其性味与归经、功能与主治、用法与用量上完全相同。北方金银花产量低价格高,南方产量高而价格低,造成了金银花和山银花市场混乱,“双花”之争愈演愈烈。为了更好地对金银花和山银花进行开发利用、解决二者之争,本文就金银花和山银花的用药沿革、化学成分、药理作用及质量控制问题进行探讨。

1 金银花和山银花的用药沿革

金银花又名忍冬花,为中医临床常用药材之一,具有清热解毒、散风消肿等功效。“忍冬”一名始载于《名医别录》:“味甘,温,无毒……十二月采,阴干”,据此,众多文献均认为当时药用的是藤和叶。“金银花”一名见于北宋《苏沈良方》^[2]。明朝之后,吴正伦在《养生类要·后集·冬月诸症治例》认为忍冬花酒就是金银花酒;朱木肃的《救荒本草》首次以“金银花”作为忍冬的正名;此后,兰茂的《滇南本草》将金银花与忍冬藤的功用分而论之;李时珍在《本草纲目》中引的“附方”——《万表积善堂方》中认为金银花的俗名是甜藤。在清代,《本草求真》记载了以金银花泡茶喝的做法。1928 年绍兴和济药局刊印的曹炳章所著的《增订伪药条辨》开始对不同产地的金银花做出了优劣之分。

金银花来源复杂,全世界忍冬属植物约 200 种,我国有 98 种,广布于全国各省区,以西南部种类最多,其中可供药用的品种达 47 种^[3]。《中国药典》1963 年版首次收载金银花,来源为忍冬科植物忍冬;《中国药典》1977 年版收载的金银花有 4 种植物来源,除忍冬外增加了 3 种,即红腺忍冬、山银花 *L. confuse* DC. 和毛花柱忍冬 *L. dasystyla* Rehd., 其后《中国药典》1985、1990、1995、2000 年版中金银花植物来源均与 1977 年版相同。《中国药典》2005 年版将金银花分列为金银花和山银花,金银花基原只有忍冬 1 种;山银花的基原有 3 种,即灰毡毛忍冬、红腺忍冬和华南忍冬,并将 1977—2000 年 5 版《中国药典》金银花植物来源中的山银花改名为华南忍冬,其中灰毡毛忍冬作为山银花植物来源之一首次载入《中国药典》。《中国药典》2010 年版收载的金银花植物来源和 2005 年版一样,只有忍冬 1 种,而山银花的植物来源在 2005 年版基础上增加了黄褐毛忍冬。《中国药典》2015 年版的收载情况同 2010 年版。

2 金银花和山银花的鉴别研究

山银花与金银花的基原均是忍冬科植物,在形态及特征等方面存在许多相似之处,目前,常用的鉴别方法分为两大类:经典鉴别方法和现代鉴别方法。经典鉴别方法是在长期的实践中总结和发展起来的,能辨别金银花的真伪,还可以判断金银花药材的品质和道地性,主要包括基原鉴别、性状鉴别、显微鉴别和理化鉴别等。其中基原鉴别是应用生物分类学方法,对中药的生物学来源进行鉴定,从而确定其正确学名,这是金银花鉴定工作的基础,《中国药典》2015 年版一部对金银花和山银花的来源有详细的描述。性状鉴别是运用感官对中药的性状特征进行观察、鉴别的方法。山银花的 4 个品种中,灰毡毛忍冬栽培面积最广,且与正品金银花的相似度很高,随着忍冬与灰毡毛忍冬的变种越来越多,普通鉴别手段对其进行区分存在一定的困难。吴飞燕等^[4]将不同来源的忍冬样品在电镜下观察,发现其外表皮具有较多腺毛和非腺毛;而不同来源的灰毡毛忍冬外表皮几乎未发现腺毛。

金银花的现代鉴别方法可分为仪器分析法、分子生物学方法,如采用化学计量学方法进行化学模式识别^[5-6],用于中药的鉴别。Ni 等^[7]通过 ICP-MS 分析不同地理起源的金银花稀土元素含量;Sun 等^[8]使用 DNA 条形码技术检测 44 个金银花及其近缘种的 7 个候选 DNA 条形码,发现所有 7 个候选条形码均得到 100% 的 PCR 扩增效率,除 ITS 和 ITS2 外的其他 5 个候选条形码的测序效率也均为 100%;最明显的种间差异主要是由基因 *psbA-TRNH* 间隔区而产生的。

3 金银花和山银花所含化学成分比较

金银花和山银花中的主要药效物质基础包括挥发油、环烯醚萜、黄酮、三萜及其皂苷、有机酸、无机元素等多种类型,但具体的成分及含量却相差较大^[9]。从现有文献统计,从金银花中检测出挥发油成分主要由醛、醇、酮、酯、酸、烷烃、烯烃等多种化学成分组成,包括棕榈酸、芳樟醇、亚油酸、二十九烷、十四酸甲酯等 192 种成分^[9-11];而山银花中挥发性成分主要由醇、酮、酯、酸等类化学成分组成,主要含棕榈酸甲酯等成分^[12]。金银花中共检测到包括马钱素、獐牙菜苷、番木鳖酸、马钱苷、断马钱子苷半缩醛内酯等 36 种环烯醚萜类成分,而山银花中较少,仅检测到 7-表马钱素、马钱苷等 13 种^[13-14]。黄酮类成分二者均含木犀草素、槲皮素、

苜蓿素-7-O-新橙皮糖苷等 10 种成分,但从金银花中还检测到木犀草苷、金丝桃苷等 11 个成分^[15-16]。山银花中三萜及其皂苷成分的种类及含量高于金银花,主要包括常春藤皂苷元型和齐墩果酸型^[17]。此外,金银花和山银花清热解毒的主要有效成分是有機酸,包括绿原酸、异绿原酸、咖啡酸、棕榈酸等;且二者所含成分在含量上相差甚远,如重庆秀山的山银花绿原酸含量远高于山东平邑金银花中绿原酸的含量^[18];刘敏彦等^[19]采用 HPLC 法同时测定不同产地金银花和山银花中 6 种有机酸含量,结果表明不同产地的金银花中新绿原酸和隐绿原酸的含量较少,而 3,5-二咖啡奎宁酸含量相对较高,可作为除绿原酸外的另一个质量控制指标;不同产地、不同采收期及不同的加工方法对金银花、山银花中的绿原酸、木犀草苷、灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙含量有较大的影响^[20-21]。

4 金银花和山银花的药理作用

金银花和山银花能清热解毒、疏散风热,《中国药典》2015 年版所收载的 5 种忍冬属基原植物药理作用没有明显差异,均具抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、保肝、调节免疫等药理作用。

4.1 抗菌作用

金银花和山银花起抗菌作用的主要有效成分是酚酸类、黄酮类及挥发油类。实验表明金银花和山银花在体内外具有相似的抗菌和抑菌作用,且有抗菌谱广、抗菌作用强、能抑制耐药菌等特点^[22];主要对金黄色葡萄菌、肺炎杆菌、溶血性链球菌、伤寒杆菌、霍乱杆菌、副伤寒杆菌等有一定抑制作用,对肺炎球菌、绿脓杆菌、脑膜炎双球菌、结核杆菌亦有效。不同种类山银花的抗菌活性与提取溶剂及方法有关,灰毡毛忍冬对大肠埃希杆菌、金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌有不同程度的抑制作用,总有机酸的抗菌作用强于其他成分^[23];雷志钧等^[24]证实灰毡毛忍冬和正品金银花对金黄色葡萄球菌感染小鼠均有保护作用,并且硫薰的灰毡毛忍冬的保护作用强于正品金银花和未薰硫的灰毡毛忍冬。

4.2 抗病毒作用

研究表明金银花的提取液对流感病毒、疱疹病毒的复制有抑制作用,能延缓病毒所致细胞病变的发生。陈灵等^[25]考察了山银花水提物体外抗甲型流感 H1N1 病毒的作用,发现山银花水提物具有体外抗 H1N1 病毒的作用,且以治疗给药和直接杀灭给药抗病毒作用较好。金银花水提液(0.5、1.0 g/mL)

可提高心肌组织超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低丙二醛(MDA)的含量,减轻柯萨奇病毒 B3 感染小鼠氧自由基损伤,对病毒性心肌炎小鼠的心肌具有保护作用^[26]。金银花和山银花所含黄酮类化合物中的绿原酸能明显抑制非洲绿猴肾细胞 Vero 中鸡新城疫病毒(NDV)的传染及其增殖^[27]。

4.3 解热抗炎作用

金银花的解热作用较强,并具有一定的抗炎活性。将从金银花中提取并经过高度纯化的马钱苷和当药苷类成分制备成注射剂,能明显抑制新鲜鸡蛋清、角叉菜胶等所致的大鼠足跖水肿,抑制实验性炎性渗出与炎性增生^[28],与地塞米松等药物有类似的抗炎效果。Han 等^[29]从金银花中分离出的黄酮类化合物在人肥大细胞(HMC-1)中,通过核转录因子- κ B(NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活途径,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8(IL-8)、IL-6、巨噬细胞集落刺激因子等促炎细胞介质的释放,从而起到抗炎作用。

4.4 抗氧化作用

现代研究证实,金银花中所含的黄酮和有机酸类成分具有清除人体中超氧阴离子自由基的作用,在抗衰老、改善血管功能与提高机体免疫力等方面均具有重要作用^[30]。研究发现灰毡毛忍冬提取物中 4 个不同极性成分对 DPPH 自由基均有较强的清除作用,其清除能力和对 Fe 还原能力与所含的绿原酸、异绿原酸等多羟基有关,且呈正相关性^[31-32]。Ku 等^[33]证实金银花能够减轻严重的反流性食管炎和预防食道内的肌肉损伤,证实了金银花在反流性食管炎疾病中的治疗作用。

4.5 保肝利胆作用

金银花中所含的三萜皂苷类成分具有保肝活性,所含的绿原酸对大鼠的胆汁分泌有促进作用,起到利胆的功效。研究表明 75%金银花醇提物可抑制大鼠血清中丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(ALP)的水平升高,与模型组相比既能使大鼠血清白蛋白和总蛋白的水平升高,又能降低肝组织中MDA、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量,这表明金银花有较好的保肝降酶作用^[34]。

4.6 对免疫系统的作用

金银花能促进炎性细胞和白细胞吞噬功能,可降低体外分泌中性粒细胞的量及豚鼠 T 细胞中 α -醋酸萘酯酶(ANAE)的含量;恢复巨噬细胞的生

理功能、调节淋巴细胞的生理功能, 显著升高 IL-2 水平。同时金银花还能改善受损细胞的免疫功能, 调节受到抑制的淋巴细胞分泌细胞因子的功能; 还能调节特异性细胞免疫、非特异性细胞免疫和特异性体液免疫^[35]。

4.7 抗肿瘤作用

管福琴等^[36]利用芯片技术实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 扩增肿瘤发生中 84 个关键基因, 结果表明灰毡毛忍冬次皂苷乙 (macranthoside B) 能够抑制白血病 HL-60 细胞和结肠癌 Lovo 细胞的增殖, 且对 HL-60 细胞的增殖抑制作用主要是通过阻滞细胞周期和降低细胞侵袭转移实现的。Wang 等^[37]通过实验也发现灰毡毛忍冬次皂苷乙体外对多种肿瘤细胞均具有抑制增殖的作用, 且可显著降低裸鼠肿瘤体积和质量; 还可诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡。另有研究发现, ip 给予肉瘤 S₁₈₀ 小鼠金银花多糖提取物之后, 能抑制恶性肉瘤的增长, 降低 Bax 蛋白的表达, 提高 Bax/Bcl-2 的值和血清 TNF- α 的含量^[38]。金银花中多糖在一定程度上能替代 C-4 鼠李糖, 抑制胰腺癌 Bxpc-3 和 PANC-1 细胞的生长, 具有抗胰腺癌的活性^[39]。

5 质量控制

《中国药典》2015 年版以绿原酸及木犀草苷作为金银花的质量控制指标, 要求按干燥品算, 含绿原酸不得少于 1.5%, 木犀草苷不得少于 0.050%; 山银花要求按干燥品计算, 含绿原酸不得少于 2.0%, 灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙的总量不得少于 5.0%^[1]。目前, 金银花和山银花及制剂的质量控制主要依据高效液相色谱 (HPLC) 法、气相色谱 (GC) 法、紫外-可见分光光度 (UV-Vis) 法、高效毛细管电泳 (HPCE) 法、液-质联用技术 (HPLC-MS) 等现代仪器分析方法进行单成分或多成分的测定, 以及依托色谱法、光谱法等指纹图谱进行整体质量控制。

5.1 有效成分的含量测定

目前, 金银花和山银花中有效成分的含量测定主要用 HPLC 法测定其中的绿原酸类、黄酮类、皂苷类成分以控制其质量。辛华等^[40]采用 HPLC 法同时测定金银花和红腺忍冬中绿原酸、芦丁和槲皮素 3 种成分, 结果发现金银花中绿原酸含量低于红腺忍冬; 从金银花和红腺忍冬中均检测到了芦丁; 槲皮素在红腺忍冬中未检出, 在金银花中也只有微量存在, 这表明金银花和红腺忍冬在化学成分上存在

显著差异。许顺贵等^[41]采用电感耦合等离子质谱 (ICP-MS) 法建立了金银花和山银花药材中包括重金属在内的 20 种元素的分析方法, 结果显示金银花样品中重金属和有害元素的含量低于山银花; 药材在种植和储存过程中, 严格控制质量, 使之符合药用规范。占永良等^[42]建立了超高效液相色谱 (UPLC) 串联质谱法同时测定山银花中绿原酸类、木犀草苷、灰毡毛忍冬皂苷甲等 10 种活性成分的方法, 有效地用于山银花药材的质量控制, 10 种有效成分的质量分数范围在 23~25 351 $\mu\text{g/g}$ 。王浩兵等^[43]采用 UPLC 法对 20 批金银花和山银花中绿原酸类、木犀草苷、灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙等 9 种成分进行定性鉴别, 测定了绿原酸、木犀草苷、灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙 4 种成分的含量。结果显示不同产地的金银花和山银花中有 7 个共有色谱峰, 2 种皂苷类成分只能在山银花中检测到, 表明二者的化学成分确有一定差异。张子建等^[44]采用混合线性离子阱、电喷雾离子源、多反应离子检测和负离子模式进行扫描, 对口炎清颗粒中山银花所含的绿原酸及其他药味中药有效成分进行了检测, 兼顾到制剂组方中的每一味药, 为其质量控制提供了可靠依据。李纳等^[45]分别用山银花与金银花按《中国药典》2015 年版中双黄连口服液的制备方法制备, 并按其质量标准分别检测所含绿原酸、黄芩苷和连翘苷的含量, 结果显示用山银花与金银花制备的双黄连口服液质量上无明显差异。

5.2 指纹图谱

在化学成分研究基础上, 用代表药效物质基础的化合物群所表征的指纹图谱来综合评价中药质量, 可以从整体上较为全面地反映中药材及制剂的质量。近年来, 研究者对金银花和山银花及其制剂的指纹图谱做了大量研究工作, 为金银花和山银花的质量评价与控制提供了一定的依据。

石朗等^[46]利用 UPLC 法建立不同批次金银花药材及其次生代谢产物指纹图谱, 以绿原酸为评价指标, 追踪金银花药材与其次生代谢产物之间共有峰和特征峰的变化规律, 结果推测其贮藏环境等因素会引起次生代谢物中药效组分发生变化, 从而可能会影响金银花的药理活性。采用 HPLC 对湖南隆回等不同产地的山银花药材进行指纹图谱分析, 确定了湖南不同产地山银花药材有 7 个共有峰, 对山银花药材的内在质量进行了控制与评价; 同时发现, 加工方法、种质及产地对山银花药材的质量产生影

响^[47]。李文龙^[48]建立了不同产地、不同批次金银花的 HPLC 指纹图谱, 7 个不同产地金银花指纹图谱相似度在 0.77~0.98, 说明不同产地金银花的质量存在差异; 而山银花与金银花的图谱相似度仅为 0.55, 说明采用指纹图谱可以有效区分金银花和山银花。卢凤来等^[49]采用 ¹H-NMR 指纹图谱对金银花和山银花药材的化学成分进行表征, 结果显示不同产地金银花和山银花的 ¹H-NMR 指纹图谱各自有较好的一致性, 化学成分稳定, 而二者之间化学成分的组成和含量有较明显差异; ¹H-NMR 指纹图谱的样品前处理简单、操作方便, 适用于生产实践中的质量控制。乔卫林等^[50]建立了 10 批不同产地金银花药材的 HPLC 指纹图谱和 3 个不同产地金银花制备的银黄颗粒的 HPLC 指纹图谱; 结果显示 3 个不同产地金银花及其制备的银黄颗粒成分、质量相似性较好, 但仍存在一定的地域差异; 所建立的方法可用于金银花及其制剂银黄颗粒的质量控制和综合评价。梁生旺等^[51]采用 HPLC 法获得了金银花不同提取部位的指纹图谱, 同时选择小鼠耳肿胀抗炎实验测定不同提取部位的药理活性, 揭示了化学信息与药理活性之间的关系, 结果表明甲醇提取部位的药理活性最强, 故以甲醇部位的 HPLC 图谱来制定金银花的“药效谱”。也有报道以 HPLC 法对金银花小鼠血清药物化学成分进行系统研究, 探究金银花经胃给药吸收入血药物成分的变化, 建立谱效关系模型, 确认金银花主要药效成分, 为确定金银花药效物质基础与质量控制提供依据^[52]。

5.3 质量控制的关键问题

金银花和山银花在抗菌、抗病毒、解热抗炎、抗氧化、利胆保肝、抗肿瘤及调节免疫等方面没有显著性的差异。目前, 金银花和山银花药材及其制剂的质量控制多依据有效部位或有效成分的含量来控制, 但是中药材及制剂的成分复杂, 通常是多成分协同发挥临床疗效, 其物质基础难以简单阐明; 质量控制过程中指标成分难以确定, 且指标成分多受生长环境、加工及测定方法等影响, 用某单一成分或多成分对中药质量进行表征, 存在一定的局限性。针对于此, 刘昌孝院士^[53]提出了建立中药全程质量控制及质量溯源体系, 中药标准化研究工作应着眼于中药生产、应用全过程中物质基础的特有、差异、动态变化和质量的传递性研究, 密切关注中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度。

因此, 金银花和山银花质量控制的关键问题在于: (1) 正确对待金银花和山银花所含成分的种类和含量。由于地域、种属等不同, 二者所含成分的种类和含量确实存在差异; 一定程度上, 可以以指标性成分来控制其质量。(2) 正确对待给药途径。不同的给药方式对机体产生的作用不同, 若口服给药, 二者在体内的作用过程可能相似; 若注射给药需要考虑所含成分的影响, 山银花中皂苷类成分含量较高, 要考虑其溶血现象。(3) 结合体内、外实验, 采用超分子“印迹模板”特征控制金银花和山银花的质量^[54]。不管是何种给药方式, 要达到质量控制的目的, 不能唯成分论, 需要结合体内外实验; 中药在体内需经历吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 的过程, 这一动态变化过程即多成分在体内的印迹过程, 比较原成分及其代谢产物作用于靶点分子的“印迹模板”特征, 即可找到质量控制的规律。可以采用以下策略: ①先将金银花和山银花主客体分子分离, 通过化学对接数学模型计算二者体内外有效成分的拓扑指数 (分子连接性指数等); ②利用有效成分的印迹实验及印迹动力学行为对其“印迹”模板进行评价; ③通过药理实验、谱效学及谱效动力学参数评价二者的体内印迹过程; 从而得到联系物质基础, 体现动态变化、质量传递性的标志性成分。

6 结语

金银花和山银花在临床上长期混用, 尽管成分不同, 但所含成分在体内的“印迹模板”可能相似。目前, 本团队正从超分子化学角度, 利用超分子“印迹模板”的自主作用规律, 研究其体内外有效成分拓扑结构特征, 结合中药定量谱学来解决金银花和山银花争论的问题, 为中药质量控制提供新的思路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 康 帅, 张 继, 魏爱华, 等. 金银花的本草再考证 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11): 1922-1927.
- [3] 马永梅, 李 静, 马 蕾. 金银花药理学研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 31(22): 105-106.
- [4] 吴飞燕, 冯宋岗, 曾建国. 金银花和山银花的鉴别与归属研究 [J]. 中草药, 2014, 45(8): 1150-1156.
- [5] Cheng C, Liu J, Wang H, et al. Infrared spectroscopic studies of Chinese medicines [J]. *Appl Spectrosc Rev*, 2010, 45(3): 165-178.
- [6] Yan R, Chen J B, Sun S Q, et al. Rapid identification of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos* by fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy and

- two-dimensional correlation analysis [J]. *J Mol Struct*, 2016, 11(24): 110-116.
- [7] Ni Z L, Yu Q, Liu Y H, *et al.* Identification of geographical origin of honeysuckle (*Lonicera japonica* Thunb.) by discriminant analysis using rare earth elements [J]. *Anal Lett*, 2016, 49(14): 2312-2321.
- [8] Sun Z, Gao T, Yao H, *et al.* Identification of *Lonicera japonica* and its related species using the DNA barcoding method [J]. *Planta Med*, 2011, 77(3): 301-306.
- [9] 张志美, 郭时金, 付石军, 等. 金银花活性成分及药理作用研究进展 [J]. 家畜生态学报, 2013, 34(6): 89-91.
- [10] 郑义, 陈晓兰, 丁宁, 等. 金银花和山银花有效成分测定及比较研究 [J]. 甘肃农业大学, 2015, 50(4): 170-174.
- [11] Wang Y D, He Y, Dai Z, *et al.* A comparative study on bioactive constituents in different parts of *Lonicera japonica* determined by HPLC-ESI-MSⁿ [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(10): 988-1003.
- [12] 王振中, 毕宇安, 尚强, 等. 金银花与山银花挥发性成分 GC-MS 的研究 [J]. 中草药, 2008, 39(5): 672-674.
- [13] 毕跃峰, 田野, 裴姗姗, 等. 金银花中裂环烯醚萜苷类化学成分研究 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 18-21.
- [14] Yu Y, Song W X, Zhu C G, *et al.* Homosecoiridoids from the flower buds of *Lonicera japonica* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(10): 2151-2160.
- [15] 张百霞, 周凤琴, 郭庆梅. 金银花中黄酮类化合物的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 349-352.
- [16] 柴兴云, 王林, 宋越, 等. 山银花中黄酮类成分的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2004, 35(4): 299-302.
- [17] 饶伟文, 黄海燕. 金银花与山银花主要有效成分含量比较 [J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(10): 9261-931.
- [18] 冯彬彬, 王小翠, 张建海, 等. 不同产地金银花与山银花中绿原酸含量的比较研究 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(2): 729-730.
- [19] 刘敏彦, 高淑丽, 刘丽华, 等. HPLC 法同时测定不同产地金银花和山银花中 6 种有机酸成分 [J]. 中药材, 2013, 36(2): 196-198.
- [20] 蔡嘉洛, 易刚强, 高昱, 等. 不同加工方法山银花药材中绿原酸、木犀草苷的含量测定 [J]. 中南药学, 2015, 13(1): 71-74.
- [21] 辛立红, 吕玲霞, 管仁伟, 等. 金银花质量的影响因素及控制措施 [J]. 山东农业科学, 2017, 49(3): 154-157.
- [22] 粟时颖. 山(金)银花有效成分的分析 and 提取以及抑制巨噬细胞胆固醇蓄积作用的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [23] 刘岚, 李荣. 山银花药用成分的提取及抑菌活性研究 [J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(3): 298-300.
- [24] 雷志钧, 周日宝, 贺又舜, 等. 灰毡毛忍冬与正品金银花体内抗菌作用的比较 [J]. 中医药导报, 2005, 11(9): 8-9.
- [25] 陈灵, 周艳萌, 欧水平, 等. 山银花水提物体外抗甲型 H1N1 流感病毒的作用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2194-2197.
- [26] 娄序笙, 胡京红, 葛东宇, 等. 金银花对病毒性心肌炎小鼠的保护作用及其机制 [J]. 中医学学报, 2017, 45(1): 37-41.
- [27] Wang L, Zhang H, Cui B, *et al.* The study on antiviral effect of chlorogenic acids from *Lonicerae Japonica Flos* and *Lonicerae Flos* on NDV *in vitro* [J]. *Chin Agric Sci Bull*, 2011, 27(19): 277-282.
- [28] Ryu K H, Rhee H I, Kim J H, *et al.* Anti-inflammatory and analgesic activities of SKLJI, a highly purified and injectable herbal extract of *Lonicera japonica* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(10): 2022-2028.
- [29] Han M H, Lee W S, Arulkumar N, *et al.* Flavonoids isolated from flowers of *Lonicera japonica* Thunb. inhibit inflammatory responses in BV2 microglial cells by suppressing TNF- α and IL- β through PI3K/Akt/NF-kB signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(11): 1824-1832.
- [30] Hsu H F, Hsiao P C, Kuo T C, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Lonicera japonica* Thunb. var. *sempervillosa* Hayata flower bud extracts prepared by water, ethanol and supercritical fluid extraction techniques [J]. *Ind Crops Prod*, 2016, 89(5): 543-549.
- [31] 刘敏, 管福琴, 王海婷, 等. 灰毡毛忍冬茎叶不同极性成分的体外抗氧化活性研究 [J]. 食品科技, 2012, 37(4): 211-214.
- [32] Wu L, Zhang Z J, Zhang Z S. Characterization of antioxidant activity of extracts from *Lonicerae Flos* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33(8): 841-847.
- [33] Ku S K, Seo B I, Park J H, *et al.* Effect of *Lonicerae Flos* extracts on reflux esophagitis with antioxidant activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(38): 4799-4805.
- [34] Eun Y K, Eun K K, Hyun S L, *et al.* Protective effects of cuscuteae semen against dimethylnitrosamine-induced acute liver injury in sprague-dawley rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(8): 1427-1431.
- [35] 邱思锋, 吴德峰. 金银花萃菊免疫增强剂的药效学和毒理学的试验方法: 中国, CN103484524A [P]. 2014-01-01.
- [36] 管福琴, 冯煦, 彭峰, 等. 灰毡毛忍冬次皂苷乙抑制白血病细胞 HL-60 的增殖及其机制研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(5): 765-768.
- [37] Wang J, Zhao X Z, Qi Q, *et al.* Macranthoside B, a

- hederagenin saponin extracted from *Lonicera macranthoides* and its antitumor activity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(7): 1716-1721.
- [38] Liu Y G, Liu Y H, Jiang H Q. Inhibitory effect and mechanism of polysaccharide from *Lonicera japonica* on mice bearing S₁₈₀ sarcoma [J]. *J Chin Oncol*, 2012, 18(8): 584-587.
- [39] Lin L Y, Wang P P, Du Z Y, et al. Structural elucidation of a pectin from flowers of *Lonicera japonica* and its antipancreatic cancer activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 88(7): 130-137.
- [40] 辛 华, 单义昊, 程若敏, 等. HPLC 同时测定忍冬与红腺忍冬中3种成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 83-85.
- [41] 许顺贵, 刘春光. 基于ICP-MS的金银花和山银花中20种重金属及微量元素分析 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(10): 614-617.
- [42] 占永良, 程志娟, 吾小芬. UPLC-MS/MS法同时测定山银花药材中10种有效成分的含量 [J]. 中药材, 2017, 40(9): 2112-2115.
- [43] 王浩兵, 邓 力, 马 元, 等. 基于UHPLC的金银花和山银花的鉴别及测定研究 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2516-2511.
- [44] 张子建, 孙冬晓, 王 婧, 等. LC-MS/MS法同时测定口炎清颗粒中8种成分 [J]. 中成药, 2013, 35(5): 952-956.
- [45] 李 纳, 李姣娇, 范 蕾, 等. 用山银花与金银花制备双黄连口服液质量比较研究 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(1): 6-10.
- [46] 石 朗, 王丹丹, 杨丽军, 等. 金银花UPLC指纹图谱及其次生代谢物化学成分比较研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(4): 26-28.
- [47] 刘玉琴. 山银花中皂苷含量测定及指纹图谱研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [48] 李文龙. 高效毛细管电泳及液质联用技术在中药质量控制过程中的应用 [D]. 青岛: 国家海洋局第一海洋研究所, 2007.
- [49] 卢凤来, 王 磊, 颜小捷, 等. 金银花和山银花的H-NMR指纹图谱鉴别 [J]. 中成药, 2017, 39(1): 222-224.
- [50] 乔卫林, 彭丽华, 王慧玲, 等. 基于HPLC指纹图谱的不同产地金银花-银黄颗粒的质量评价 [J]. 北方药学, 2016, 13(2): 5-7.
- [51] 梁生旺, 崔永霞, 王淑美, 等. 金银花的HPLC药效指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2006, 37(10): 1489-1493.
- [52] 郭承军, 石俊英. 金银花小鼠血清移行成分指纹图谱研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 2968-2970.
- [53] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [54] 周 晋, 刘 惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.