

地耳草化学成分及药理活性研究进展

张雪珂¹, 陈 勇¹, 胡琳珍^{1*}, 张勇慧^{2*}

1. 湖北大学生命科学学院, 药物高通量筛选技术国家地方联合工程研究中心(湖北), 中药生物技术湖北省重点实验室, 生物资源绿色转化湖北省协同创新中心, 湖北 武汉 430062
2. 华中科技大学同济医学院药学院, 天然药物化学与资源评价湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430030

摘 要: 地耳草 *Hypericum japonicum* 为我国民间常用药用植物, 全草入药, 主要用于清热解毒、止血消肿, 治疗急慢性肝炎以及肠胃紊乱等。从地耳草中得到的化合物类型主要有间苯三酚衍生物类、黄酮类、吡喃酮类、吡啶酮类及二肽等。现代药理活性研究表明, 地耳草的提取物或次生代谢产物具有保肝护肝、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抑菌、抗疟和预防心血管疾病等多种药理活性。对近 30 多年来国内外地耳草化学成分和药理活性研究概况进行了综述, 可以为进一步开发利用地耳草植物资源及相关新药研发提供理论依据和研究思路。

关键词: 地耳草; 黄酮类; 吡喃酮类; 吡啶酮类; 二肽; 保肝; 抗氧化; 抗肿瘤; 抗病毒

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)06-1660-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.035

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Hypericum japonicum*

ZHANG Xue-ke¹, CHEN Yong¹, HU Lin-zhen¹, ZHANG Yong-hui²

1. National & Local Joint Engineering Research Center of High-throughput Drug Screening Technology, Hubei Key Laboratory of Biotechnology of Chinese Traditional Medicine, Hubei Collaborative Innovation Center for Green Transformation of Bio-resources, School of Life Sciences, Hubei University, Wuhan 430062, China
2. Hubei Key Laboratory of Natural Medicinal Chemistry and Resource Evaluation, School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract: The Chinese folk medicinal herb *Hypericum japonicum*, also known as Tianjihuang or Diercao in Chinese, has been widely used for clearing heat and removing toxin, hemostasis and detumescence, and for the treatment of acute and chronic hepatitis, and gastrointestinal disorders. In recent decades, several main types of chemical constituents such as phloroglucinols, flavonoids, xanthonoids, pyranones, and dipeptides have been reported. Modern pharmacology studies have shown that the extracts or secondary metabolites of the herb possess a variety of bio-activities such as hepatoprotective, antioxidant, anti-tumorous, antiviral, anti-bacterial, and anti-malarial activities as well as effects on cardiovascular diseases. In this paper, we presented the main metabolites and pharmacological activities of the plant in recent 30 years, which should be helpful for the further development and utilization of the herb resources of *H. japonicum*.

Key words: *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray; flavonoids; pyranones; xanthonoids; dipeptides; hepatoprotective; antioxidant; anti-tumorous; antiviral

地耳草 *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray 隶属藤黄科 (Guttiferae) 金丝桃属 *Hypericum* L., 在我国民间又被称为田基黄、八金刚草、小连翘和小还魂等。在我国, 地耳草广泛分布于辽宁、山东至长江以南各省区。其

在朝鲜、日本、印度、澳大利亚、新西兰以及美国的夏威夷也有生长。地耳草全草入药, 民间主要用于清热解毒、止血消肿, 治疗急慢性肝炎以及肠胃紊乱等^[1-3]; 次生代谢产物极为丰富, 其中大多数产物具有一定的生物活性。本

收稿日期: 2019-10-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31500281); 湖北大学楚才学院大学生科研项目 (20182211005)

作者简介: 张雪珂 (1998—), 女, 2016 级药学专业本科生, 现参与导师科研团队的研究工作。E-mail: 842989270@qq.com

*通信作者 胡琳珍, 副教授, 硕士生导师, 主要从事天然药物及生物活性研究。E-mail: linzhenhu@hubu.edu.cn

张勇慧, 教授, 博士生导师, 主要从事天然药物及生物活性研究。E-mail: zhanggyh@mails.tjmu.edu.cn

文对近 30 多年来国内外对地耳草化学成分和药理活性研究概况进行了综述, 可以为进一步开发利用地耳草植物资源及相关新药研发提供理论依据和研究思路。

1 化学成分

地耳草含多种化学成分, 主要包括间苯三酚衍生物、黄酮类、吡喃酮类、吡喃酮类、二肽类及萜类等成分。

1.1 间苯三酚衍生物

间苯三酚衍生物是地耳草次生代谢产物中主要的活性产物之一。目前, 从地耳草里发现的间苯三酚衍生物 42 个, 结构见图 1。

地耳草中含有的二聚间苯三酚衍生物包括地耳草素 A~D (japonicins A~D, **1**~**4**)^[4]、sarthralen A~D (**5**~**8**)、saroaspidin A (**9**)、sarthralin G (**10**)、sarthralin (**11**)^[5-8]和 hyperjaponicol A~D (**12**~**15**)^[9]。此外, 从地耳草中分离鉴定了一系列具有绵马酸骈合倍半萜骨架类型的间苯三酚衍生物 hyperjapone A~E (**16**~**20**)^[10]、hyperjaponol A~H (**21**~**28**)^[11-12]以及具有单萜骨架的间苯三酚衍生物 hyperjapone I~F (**29**~**32**)^[13]、Japonicol A~H (**33**~**40**)^[14-15]。其中, Lam 等^[16-17]对 hyperjapone A~E (**16**~**20**)、hyperjapone I~F (**29**~**32**) 与 hyperjaponol A 和 hyperjaponol C (**21** 和 **23**) 进行了仿生化学合成。Wang 等^[18]报道了糖苷型间苯三酚衍生物 (**41**), Hu 等^[19]发现了香叶氧基型间苯三酚衍生物 (**42**)。

1.2 黄酮类化合物

研究表明, 黄酮类化合物亦是地耳草主要成分之一。从地耳草中分离得到的黄酮类化合物包括槲皮素 (quercetin, **43**) 和槲皮苷 (quercitrin, **44**)^[20]、芦丁 (rutin, **45**)^[21]、异槲皮素 (isoquercitrin, **46**)、5-7-dihydroxy-2-(1-methyl propyl) chromone-8- β -D-glucoside (**47**)、5-7-dihydroxy-2-isopropylchromone-8- β -D-glucoside (**48**)、7,8-(2'',2''-dimethylpyrano)-5,3',4'-trihydroxy-3-methoxyflavone (**49**)、(2R,3R)dihydro quercetin-3,7-O- α -L-dirhamnoside (**50**)^[22-23]、5,7,3,4-四羟基-3-甲氧基黄酮 (**51**)^[24]、骈合环氧戊烯黄酮 (sarthrolin, **52**)^[25]、山柰酚 (dihydrokaempferol, **53**)^[26]、hypericumol A~C (**54**~**56**)^[27]以及 hyperjaponol F~G (**57**~**58**)^[28]等。结构见图 2。

1.3 吡喃酮类化合物

从地耳草中分离得到的吡喃酮类化合物包括异巴西红厚壳素 (isojacareubin, **59**)、去氧异巴西红厚壳素 (deoxyisojacareubin, **60**)、1,5-二羟基吡喃酮-6-O- β -D-葡萄糖苷 (**61**)、1,5,6-三羟基吡喃酮 (**62**)^[24]、1,3,5,6-四羟基吡喃酮、1,3,6,7-四羟基吡喃酮和 1,3,5-三羟基吡喃酮及二聚吡喃酮 (**63**~**66**)^[29]、化合物 hyperjaponol D~E (**67** 和 **68**)^[28]、化合物 hyperjaponol A~C (**69**~**71**)^[28]以及 jacarellhyperol A 和 B (**72** 和 **73**)^[30]。结构见图 3。

1.4 吡喃酮类化合物

地耳草中含有的吡喃酮类化合物包括苯并吡喃酮 (sarolactone, **74**)、2-吡喃酮衍生物 (saropyrone, **75**)、japonicumone A 和 B (**76** 和 **77**)^[31-32]、japopyrone A 和 B (**78** 和 **79**)^[33]以及化合物 hyperjaponol H (**80**)^[28]。结构见图 4。

1.5 其他类化合物

其他类化合物中包括二肽类衍生物 (saropeptate, **81**)^[34]、三萜类化合物白桦酸 (3,8-betulinic acid, **82**)^[35]、甾醇类化合物, 豆甾醇 (**83**) 和豆甾醇 3-O- β -D-葡萄糖苷 (**84**)^[35]、酚酸类化合物绿原酸 (chlorogenic acid, **85**)^[25]以及杂萜类化合物 (japonone A 和 B, **86** 和 **87**)^[36]。化合物结构见图 5。

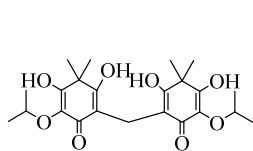
2 药理作用

2.1 抗氧化活性

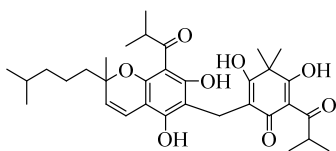
近年来研究发现, 从地耳草中分离得到的多种间苯三酚衍生物及黄酮类物质, 其中酚类结构对活性氧等自由基具有很强的捕捉能力, 使其具有很强的抗氧化活性和清除自由基的能力。体外实验表明, 地耳草的水提取物有明显的清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 作用以及对胡萝卜素漂白抑制 [半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 (77.7 $\pm$ 5.6) μ g] 和脂质过氧化抑制作用 (抑制率分别为 83.18% 和 95.38%), 同时地耳草提取液还能保护 DNA 免受感染羟基自由基介导的损伤^[37]。Du 等^[38-39]发现从地耳草中提取的黄酮类成分在抗乙型肝炎病毒中发挥着重要的抗氧化作用, 可减轻因此引起的线粒体功能障碍。此外, 研究表明地耳草中槲皮素-7-O- α -L-鼠李糖苷 (Q7R) 在体内外实验中均表现出显著的抗氧化活性^[40]。

2.2 保肝护肝活性

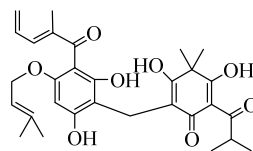
地耳草作为我国传统中药, 保肝护肝作用也是



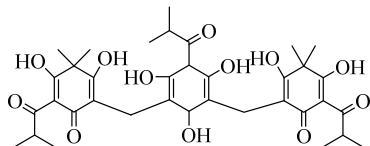
1



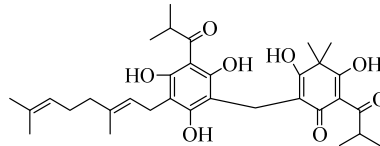
2



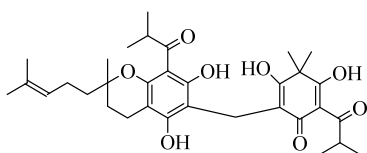
3



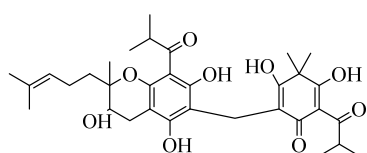
4



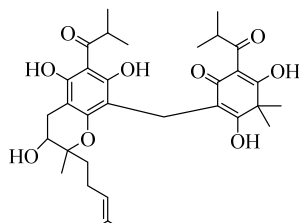
5



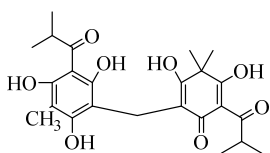
6



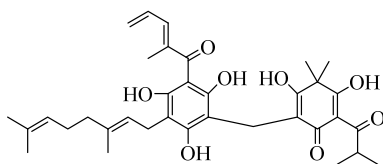
7



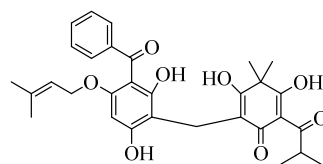
8



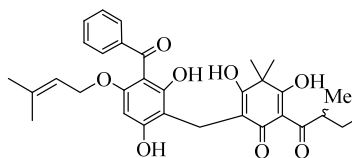
9



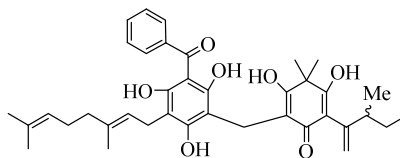
10



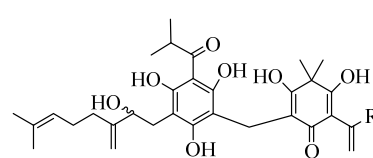
11



12

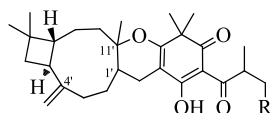


13



14 R = s-Bu

15 R = i-Pr

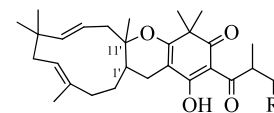


16 R = H, 1'S, 11'R

17 R = Me, 8S, 1'S, 11'R

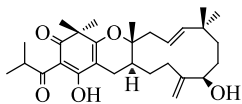
18 R = H, 1'R, 11'S

19 R = Me, 8S, 1'R, 11'S

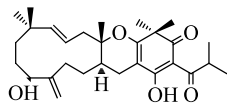


20 (+): 1'S, 11'R

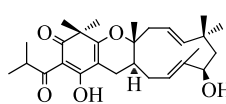
(-): 1'R, 11'S



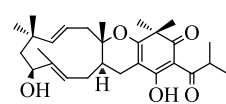
21a



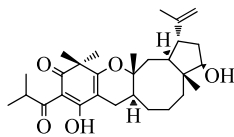
21b



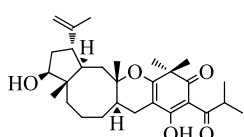
22a



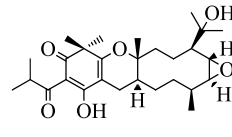
22b



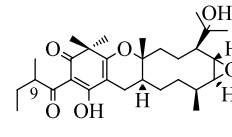
23a



23b



24

25
26 9'-epimer

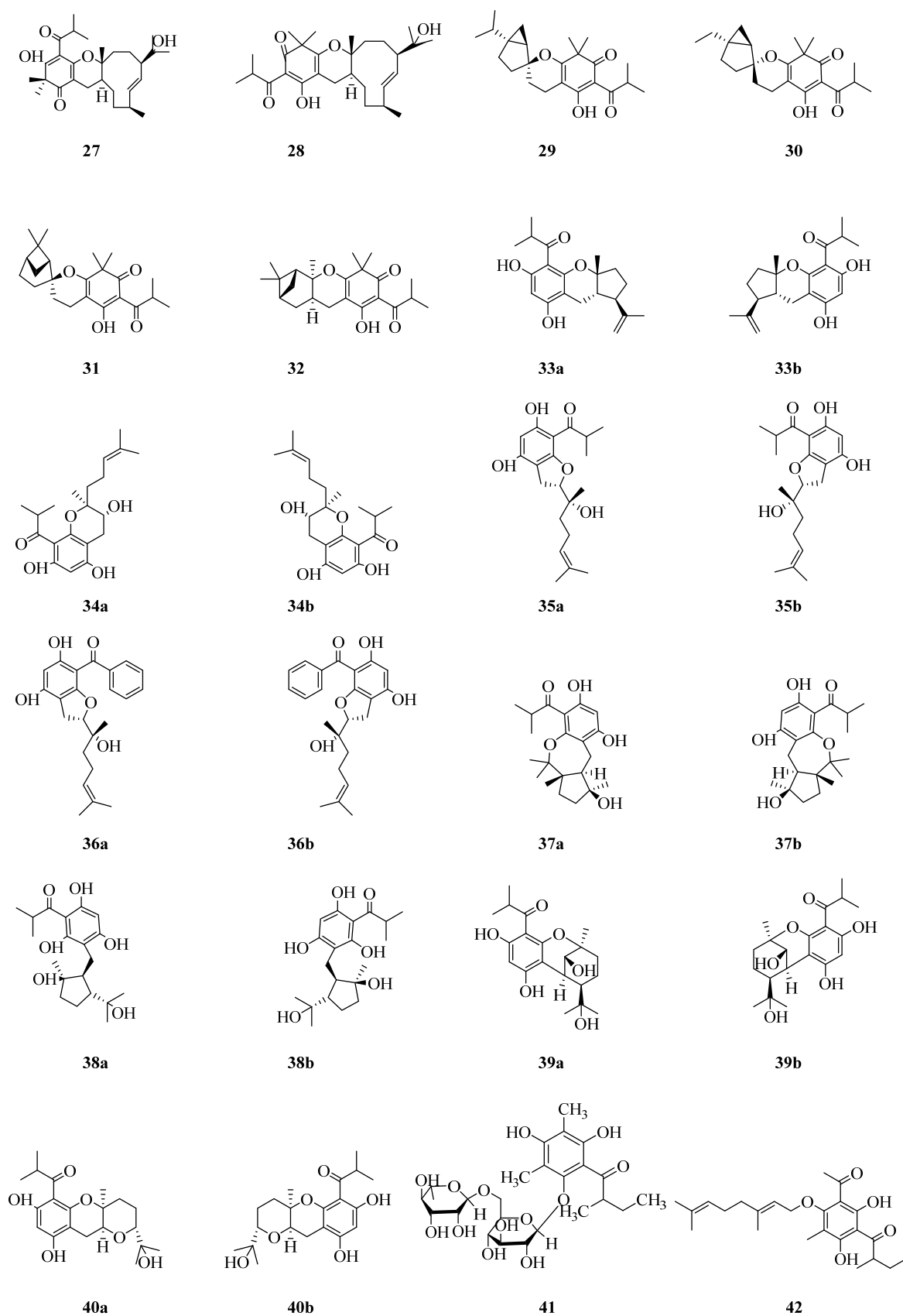


图 1 地耳草中间苯三酚衍生物化合物结构

Fig. 1 Structures of phloroglucinol derivatives in *H. japonicum*

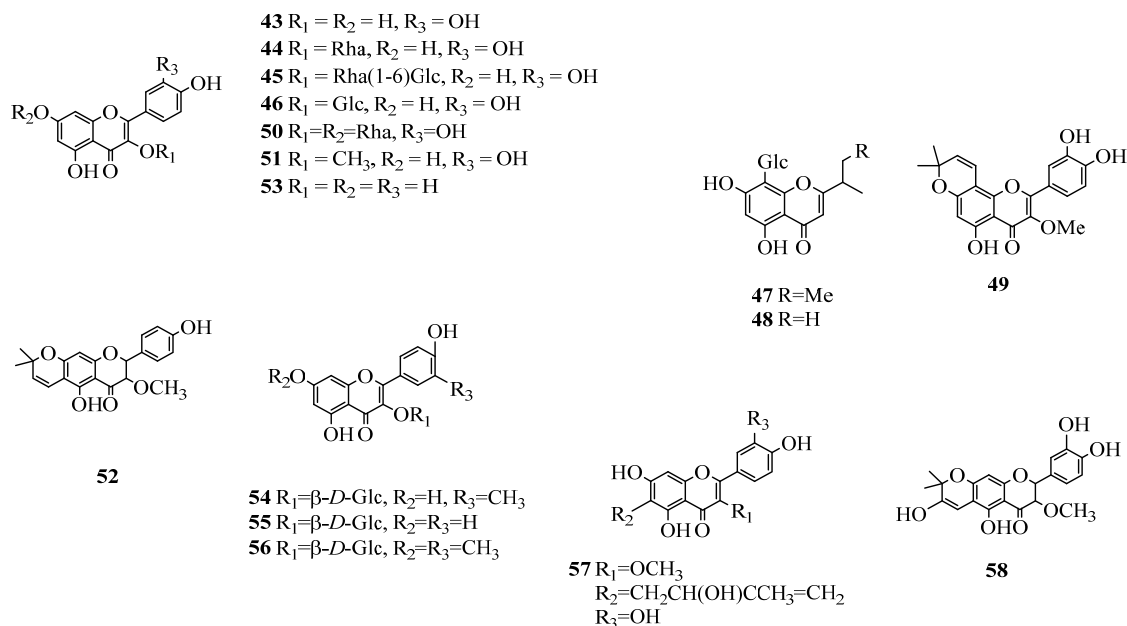


图 2 地耳草中黄酮类化合物结构

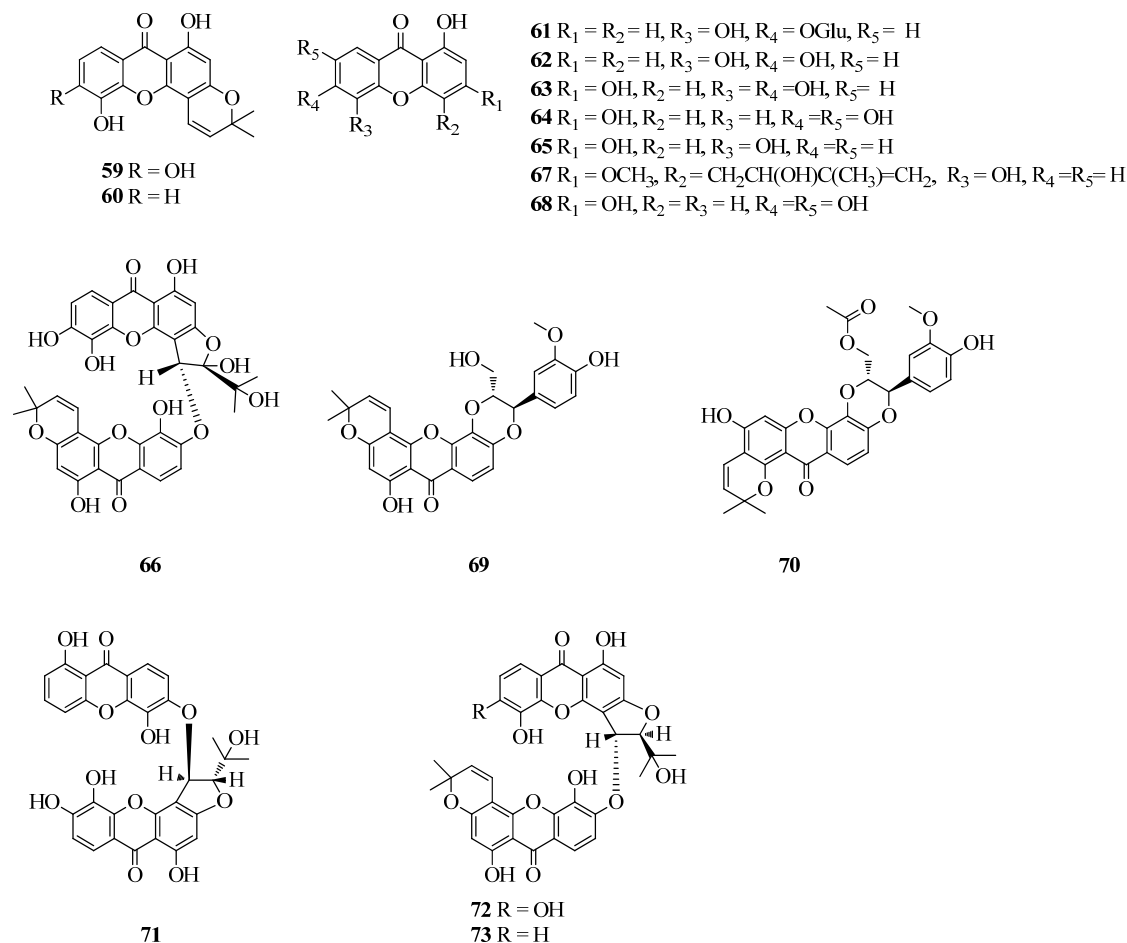
Fig. 2 Structures of flavonoids in *H. japonicum*

图 3 地耳草中呋喃酮类化合物结构

Fig. 3 Structures of xanthenes in *H. japonicum*

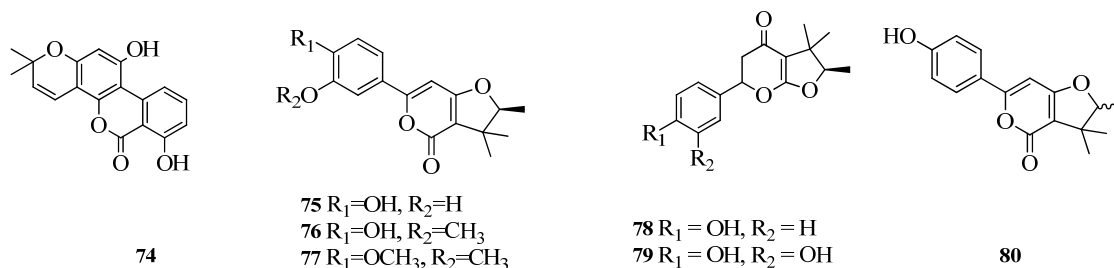


图 4 地耳草中吡喃酮类化合物结构

Fig. 4 Structures of pyranones in *H. japonicum*

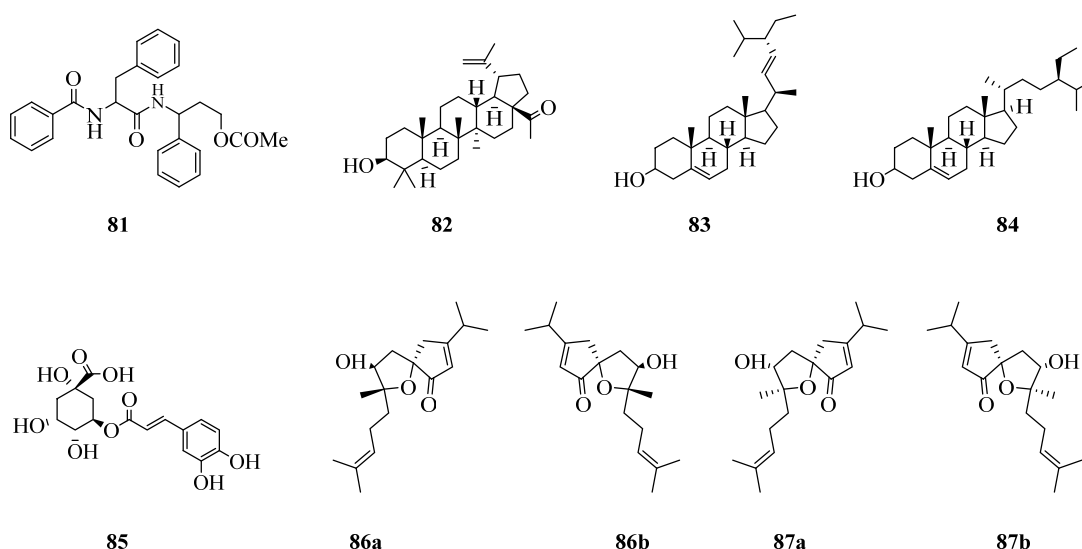


图 5 地耳草中其他类化合物结构

Fig. 5 Structures of others in *H. japonicum*

其主要的药理活性之一。Su 等^[41]以 *D*-氨基半乳糖胺 (*D*-cal) 引起的急性肝损伤的大鼠为模型, 向其注射地耳草总提取物与醋酸乙酯部位提取物, 发现均可显著降低致病小鼠体内天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 含量, 其中醋酸乙酯部位主要含黄酮类化合物。Su 等^[42]发现地耳草的水提物同样能够显著降低致病小鼠血清中 AST、ALT 和总胆红素 (TBIL) 含量, 其中含有黄酮类的组分对肝脏具有明显的保护作用。从地耳草中分离得到的槲皮苷、异槲皮苷和田基黄苷也能够降低 CCl_4 和 *D*-cal 所致急性肝损伤小鼠的 AST 及 ALT 含量, 并对 α -异硫氰酸萘酯 (ANIT) 所致小鼠 TBIL 升高有明显的降低作用^[43-44]。其次, 体外实验表明, 地耳草黄酮类成分中的 Q7R 通过抑制活性氧 (ROS) 的过度表达和谷胱甘肽过氧化酶 (GSH-Px) 的损耗来降低人肝 L02 细胞的损伤^[45], 从而发挥保肝护肝作用。此外, 研

究发现含有地耳草成分的银黄合剂对胆汁淤积有一定的影响, 其作用机制可能与调节体内多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 和胆汁酸盐输出泵 (BSEP) 有关^[46]。

2.3 抗肿瘤活性

Zhuang 等^[47]和 Jin 等^[48]在体外实验中发现, 地耳草提取物对人舌癌细胞 TSCCa 的生长具有抑制作用, 并能通过细胞内线粒体和内质网途径诱导细胞凋亡。研究还发现地耳草提取物通过使细胞周期阻滞在 S 期诱导细胞凋亡, 从而对鼻咽癌细胞 CNE-2 的生长具有抑制作用^[49-50], 同时对人肝癌细胞 HepG2 的生长也有明显抑制作用, 其作用机制可能与诱导 P53/caspase 信号通路激活有关^[51]。通过介导 Bcl-2 蛋白诱导白血病细胞 K-562 的凋亡^[52]。Zhang 等^[53]在体内实验中发现, 地耳草提取物能提高 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的抑瘤率, 改善免疫功能, 降低抗癌药的毒副作

用。其次, Pan 等^[54]通过 MTT 法发现地耳草的乙醇提取物、醋酸乙酯提取物、正丁醇提取物以及水提物均对肝癌细胞 BEL-7404 的生长有抑制作用。此外, 研究发现 hyperjapone A (16) 对 HeLa 和 HepG2 细胞表现出一定的细胞毒活性 (IC₅₀ 分别为 7.9 和 13.2 μmol/L)。Hyperjapone B (17) 和 hyperjapone D (19) 对 AGS 细胞显示出抑制活性 (IC₅₀ 分别为 14.8、12.3 μmol/L)^[10]。现代药理学实验研究表明, 地耳草提取物在较低剂量下 (LC₅₀=0.95×10⁻⁶、LC₉₀=1.85×10⁻⁶) 表现出较强的细胞毒性^[55]。

2.4 抗病毒活性

有研究发现地耳草提取物具有显著抗鸭乙型肝炎病毒 (DHBV) 作用, 能够显著降低乙肝表面抗原 (HBsAg) 水平及 AST 和 ALT 活性^[56]。此外, 地耳草 75%乙醇提取物还具有抗甲 3 型流感病毒作用, 可以用来治疗流行性感冒^[57]。化合物 hyperjaponol B (23)、hyperjaponol D (27) hyperjaponol H (31) 对 EB 病毒 (EBV) 有一定的抑制病毒裂解期 DNA 复制作用^[11-12]。Japonicol A~H (36~51) 对卡波氏肉瘤相关疱疹病毒 (KSHV) 有潜在的抑制病毒裂解期复制作用^[14-15]。

2.5 抑菌活性

研究表明地耳草水提取物具有广谱抑菌活性 (除铜绿假单胞杆菌)^[34]。Ishiguro 等^[6-7,58]从地耳草中发现了一系列具有抗菌活性的化合物, 包括 sarothralen A (5)、sarothralen B (6)、saroaspidin A (9)、sarothralin G (10)、sarolactone (77) 等。Yamaki 等^[59]从地耳草中分离得到的间苯三酚类化合物对金黄色葡萄球菌具有显著抑制作用。Zuo 等^[60]则发现从地耳草中提取的异巴西红厚壳素 (isojacareubin, 69) 具有提高抗菌药物疗效的作用, 能增加抗菌药物 (如头孢他啶和左氧氟沙星) 体外抗金黄色葡萄球菌的活性。

2.6 抗疟活性

顾国明等^[4]发现地耳草酚酸类提取物地耳草素 A 和 B (1 和 2) 对鼠疟伯氏原虫 *Plasmodium berghei* 具有明显的抑制作用。

2.7 预防心血管疾病

早在 1998 年就有研究发现, 从地耳草中提取的黄酮苷类成分通过激活部分凝血活酶和前凝血酶, 具有良好的促凝血作用^[22]。Ishiguro 等^[30]研究

表明, 地耳草氯仿部位提取物对血小板活化因子 (PAF) 诱导的低血压有显著的抑制作用。此外 Wang 等^[50]发现, 地耳草水提物能够不同程度降低体内总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 及动脉硬化指数 (AI) 的水平, 从而达到调血脂的作用。

2.8 免疫功能调节作用

研究发现, 地耳草提取物能提高 5-FU 的抑癌率, 改善免疫功能, 降低抗癌药的毒副作用^[53]。Zhou 等^[61]发现, 向小鼠 sc 地耳草注射液, 能明显提高小鼠外周血中中性粒细胞 (PMN) 吞噬率以及 T 淋巴细胞的百分率, 具有提高小鼠细胞免疫功能的作用。

3 结语与展望

地耳草为我国民间常用中草药, 具有广阔的应用前景和开发价值。目前国内外对其次生代谢产物药理活性的研究主要集中在间苯三酚类衍生物和黄酮类化合物, 其药理作用主要表现为抗氧化、抗肿瘤、抗病毒及保肝护肝作用等。然而, 国内外对该植物药的药理活性成分及作用机制等并未有系统研究和探讨, 对其临床疗效及基础研究比较欠缺。因此, 综合近年来对地耳草次生代谢产物及药理活性研究, 系统探讨其化学成分的构效关系及药理作用机制, 将推动该传统中草药的临床应用, 并加快具有相关疗效的新药研发。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- [2] 谢 观. 中国传统医学大词典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977.
- [3] Li D, Xing F. Ethnobotanical study on medicinal plants used by local Hoklos people on Hainan Island, China [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 358-368.
- [4] 顾国明, 冯淑珍, 王小燕. 地耳草抗疟有效成分的研究——地耳草系 A、B、C、D 的分离和结构 [J]. *化学学报*, 1988, 46(3): 246-257.
- [5] Ishiguro K, Yamaki M, Takagi S, et al. X-ray crystal structure of sarothralin, a novel antibiotic compound from *Hypericum japonicum* [J]. *J Chem Soc Chem Commun* 1985(1): 26-27.
- [6] Ishiguro K, Yamaki M, Kashihara M, et al. Saroaspidin A, B, and C: Additional antibiotic compounds from *Hypericum japonicum* [J]. *Planta Med*, 1987, 53(5): 415-417.

- [7] Ishiguro K, Yamaki M, Takagi S, *et al.* Sarothralin G: A new antimicrobial compound from *Hypericum japonicum* [J]. *Planta Med*, 1990, 56(3): 274-276.
- [8] Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, *et al.* Phloroglucinol derivatives from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 35(2): 469-471.
- [9] Li Y, Hu K, Yang X, *et al.* Antibacterial dimeric acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(4): 1098-1102.
- [10] Yang X, Li Y, Su J, *et al.* Hyperjaponones A-E, terpenoid polymethylated acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum* [J]. *Org Lett*, 2016, 18(8): 1876-1879.
- [11] Hu L, Zhang Y, Zhu H, *et al.* Filicinic acid-based meroterpenoids with anti-Epstein-Barr virus activities from *Hypericum japonicum* [J]. *Org Lett*, 2016, 18(9): 2272-2275.
- [12] Wu R, Le Z, Wang Z, *et al.* Hyperjaponol H, a new bioactive filicinic acid-based meroterpenoid from *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 6831-6838.
- [13] Li Y, Yang X, Xia F, *et al.* Hyperjaponones F-I, terpenoid polymethylated acylphloroglucinols from *Hypericum japonicum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57(52): 5868-5871.
- [14] Hu L, Liu Y, Wang Y, *et al.* Discovery of acylphloroglucinol-based meroterpenoid enantiomers as KSHV inhibitors from *Hypericum japonicum* [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(43): 24101-24109.
- [15] Hu L, Zhang Y, Hu L, *et al.* (±)-Japonicols A-D, acylphloroglucinol-based meroterpenoid enantiomers with anti-KSHV activities from *hypericum japonicum* [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(5): 1322-1328.
- [16] Lam H, Spence J, George J. Biomimetic total synthesis of hyperjaponones A-E and hyperjaponols A and C [J]. *Angew Chem Int Edit*, 2016, 55(35): 10368-10371.
- [17] Lam H, Phan Q, Sumbly C, *et al.* Biomimetic synthesis of hyperjaponones F-I [J]. *Aust J Chem*, 2018, 71(9): 649-654.
- [18] Wang X, Mao Y, Wang N, *et al.* A new phloroglucinol diglycoside derivative from *Hypericum japonicum* Thunb [J]. *Molecules*, 2008, 13(11): 2796-2803.
- [19] Hu L, Khoo C, Vittal J, *et al.* Phloroglucinol derivatives from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53(6): 705-709.
- [20] Xie Z, Huang J, Xie Z, *et al.* Isolation and purification of isoquercitrin and quercitrin from *Hypericum Japonicum* Thunb. ex Murray by counter-current chromatography [J]. *Sep Sci Technol*, 2014, 49(5): 778-782.
- [21] Wu H, Chen M, Fan Y, *et al.* Determination of rutin and quercetin in Chinese herbal medicine by ionic liquid-based pressurized liquid extraction-liquid chromatography-chemiluminescence detection [J]. *Talanta*, 2012, 88: 222-229.
- [22] Wu Q, Wang S, Du L, *et al.* Chromone glycosides and flavonoids from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(5): 1417-1420.
- [23] Wu Q, Wang S, Liao Y, *et al.* New constituents from *Hypericum japonicum* [J]. *Chin Chem Lett*, 1996, 7(11): 1011-1012.
- [24] Fu P, Li T, Liu R, *et al.* Studies on the flavonoids of *Hypericum japonicum* Thunb. ex Murray [J]. *Chin J Nat Med*, 2004, 2(5): 283-284.
- [25] Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, *et al.* A flavanonol rhamnoside from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(11): 3152-3153.
- [26] 王晓炜, 毛羽, 范明. 田基黄抗缺氧活性成分的分选鉴定与活性测定 [J]. *沈阳大学学报*, 2009, 26(9): 701-703.
- [27] Luo G, Zhou M, Ye Q, *et al.* Phenolic derivatives from *Hypericum japonicum* [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(12): 2109-2112.
- [28] Zhu W, Qiu J, Zeng Y R, *et al.* Cytotoxic phenolic constituents from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 164(5): 33-40.
- [29] Fu P, Li T, Liu R, *et al.* Xanthones from the whole plant of *Hypericum japonicum* [J]. *Nat Product Res Dev*, 2004, 16(6): 511-513.
- [30] Ishiguro K, Nagata S, Oku H, *et al.* Bisxanthones from *Hypericum japonicum*: Inhibitors of PAF-induced hypotension [J]. *Planta Med*, 2002, 68(3): 258-261.
- [31] Ishiguro K, Yamaki M, Kashiwara M, *et al.* A chromene from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(3): 1010-1011.
- [32] Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, *et al.* A 2-pyrone derivative from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 37(1): 283-284.
- [33] Hu L, Wang Z, Zhang J, *et al.* Two new bioactive alpha-pyrone derivatives from *Hypericum japonicum* [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 515-519.
- [34] Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, *et al.* A dipeptide derivative from *Hypericum japonicum* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(11): 3639-3641.
- [35] 张琳, 金媛媛, 田景奎. 田基黄的化学成分研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2007, 42(5): 341-344.
- [36] Hu L, Zhu H, Li L, *et al.* (±)-Japonones A and B, two pairs of new enantiomers with anti-KSHV activities from *Hypericum japonicum* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27588-

- 27596.
- [37] Samaga P, Rai V. Evaluation of pharmacological properties and phenolic profile of *Hypericum japonicum* Thunb. from Western Ghats of India [J]. *J Pharm Res*, 2013, 7(7): 626-632.
- [38] Du H, Zhang S, Song M, *et al.* Assessment of a flavone-polysaccharide based prescription for treating duck virus hepatitis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146046.
- [39] Du H, Yang J, Bai J, *et al.* A flavone-polysaccharide based prescription attenuates the mitochondrial dysfunction induced by duck hepatitis A virus type [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175495.
- [40] Huang Z, Chen P, Su W, *et al.* Antioxidant activity and hepatoprotective potential of quercetin 7-rhamnoside *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1-13.
- [41] Su J, Fu P, Zhang W, *et al.* Experimental study on extracts of *Hypericum japonicum* in liver-protective effect [J]. *J Pharm Pract*, 2005, 23(6): 342-344.
- [42] Wang N, Li P, Wang Y, *et al.* Hepatoprotective effect of *Hypericum japonicum* extract and its fractions [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(1): 1-6.
- [43] Zhang Y, Huang M, Li H, *et al.* Hepatoprotective and antioxidant activity of the total flavonoids extraction from *Hypericum japonicum* by response surface methodology [J]. *Lat Am J Pharm*, 2012, 31(9): 1270-1278.
- [44] Li P, Wang Y, Wu D, *et al.* Experimental study of three flavonoids isolated from *Hypericum japonicum* Thunb. on hepatoprotective and jaundice-relieving effects [J]. *J Sun Yat-Sen Univ (Med Sci)*, 2007, 28(1): 40-43.
- [45] Liang S, Su W, Wang Y, *et al.* Effect of quercetin 7-rhamnoside on glycochenodeoxycholic acid-induced L-02 human normal liver cell apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(2): 323-330.
- [46] Liu J, Hou L, Zhao C. Effect of YHHJ on the expression of the hepatocellular bile acid transporters multidrug resistance-associated protein 2 and bile salt export pump in ethinylestradiol-induced cholestasis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3699-3704.
- [47] Zhuang Q, Li J, Chen Y, *et al.* Ethyl acetate extract of *Hypericum japonicum* induces apoptosis via the mitochondria-dependent pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 4851-4858.
- [48] Jin H, Li J. A study of the cytotoxic effects of *Hypericum japonicum* Thunb on human tongue cancer cell line TSCCa *in vitro* [J]. *J Clin Stomatol*, 1997, 13(1): 19-20.
- [49] Xiao D, Zhu G, Wang X, *et al.* Effects of *Hypericum japonicum* Thunb on growth inhibition and apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2 *in vitro* [J]. *Chin J Otorhinolaryngol-Skull Base Surg*, 2007, 13(5): 337-339.
- [50] Xiao D, Zhu G, Wang Y. Inhibiting effect of *Hypericum japonicum* Thunb on human nasopharyngeal carcinoma line CNE-2 *in vitro* [J]. *Mod Oncol*, 2008, 16(1): 15-16.
- [51] 蒋 参, 熊慧生, 巫桁桾, 等. 金丝桃苷介导 P53/Caspase 通路对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1832-1836.
- [52] Zhang S, Yin J, Li X, *et al.* Jacarelhyperol A induced apoptosis in leukaemia cancer cell through inhibition the activity of Bcl-2 proteins [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 1-21.
- [53] Zhang H, Lu P, Cao W, *et al.* The effect-enhancing and toxicity-reducing activity of *Hypericum japonicum* Thunb. extract in murine liver cancer chemotherapy [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1(2): 395-399.
- [54] 潘小姣, 杨柯, 曾金强. 田基黄不同提取物含药血清体外抗乙肝和抗肝癌作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1076-1078.
- [55] Puthur S, Anoopkummar A, Rebello S, *et al.* *Hypericum japonicum*: A double-headed sword to combat vector control and cancer [J]. *Appl Biochem Biotech*, 2018, 186(1): 1-11.
- [56] 李沛波, 杨翠平, 王永刚, 等. 田基黄提取物抗鸭乙型肝炎病毒作用的实验研究 [J]. 中药材, 2011, 34(6): 956-958.
- [57] 刘 妮, 胡溪柳, 孟以蓉. 田基黄体内抗甲 3 型流感病毒作用研究 [J]. 中药材, 2008, 31(7): 1022-1024.
- [58] Ishiguro K, Yamaki M, Kashiwara M, *et al.* Sarothralen A and B, new antibiotic compounds from *Hypericum japonicum* [J]. *Planta Med*, 1986, (4): 288-290.
- [59] Yamaki M, Miwa M, Ishiguro K, *et al.* Antimicrobial activity of naturally occurring and synthetic phloroglucinols against *Staphylococcus aureus* [J]. *Phytother Res*, 1994, 8(2): 112-114.
- [60] Zuo G, An J, Han J, *et al.* Isojacareubin from the Chinese herb *Hypericum japonicum*: Potent antibacterial and synergistic effects on clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 8210-8218.
- [61] 周小玲, 柯美珍, 宋志军. 田基黄对大鼠呼吸道及全身免疫功能的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(2): 211-212.