

甜叶菊化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测

鲍玉龙¹, 柳春燕^{1, 2, 3, 4}, 邵太丽^{1, 2, 3}, 韩 军^{1, 2, 3, 5, 6*}, 王国栋^{1, 2, 3, 4*}

1. 皖南医学院药学院, 药物研发中心, 安徽 芜湖 241002

2. 安徽省多糖药物工程技术研究中心, 安徽 芜湖 241002

3. 安徽省皖南地区植物药活性物质筛选与再评价工程实验室, 安徽 芜湖 241002

4. 活性生物大分子研究安徽省重点实验室, 安徽 芜湖 241002

5. 安徽中医药高等专科学校, 安徽 芜湖 241002

6. 皖南医学院, 新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 芜湖 241002

摘 要: 甜叶菊 *Stevia rebaudiana* 是一种应用广泛的菊科植物, 具有降血糖、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、降血压、调血脂等多种药理作用, 其化学成分主要包括二萜类、黄酮类、多酚类、多糖等。基于甜叶菊化学成分和药理作用的研究进展, 从植物亲缘性和化学成分特有性、成分可测性、成分有效性及传统药性等方面对甜叶菊质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 初步预测甜菊苷、莱鲍迪苷 A、莱鲍迪苷 C、黄酮苷、绿原酸等可作为甜叶菊的主要 Q-Marker, 为完善甜叶菊质量评价体系提供参考。

关键词: 甜叶菊; 二萜; 黄酮; 多糖; 质量标志物; 甜菊苷; 莱鲍迪苷 A; 黄酮苷; 绿原酸; 杜尔可苷

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)03-1014-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.03.031

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Stevia rebaudiana* and its quality marker prediction analysis

BAO Yulong¹, LIU Chunyan^{1, 2, 3, 4}, SHAO Taili^{1, 2, 3}, HAN Jun^{1, 2, 3, 5, 6}, WANG Guodong^{1, 2, 3, 4}

1. Drug Research & Development Center, School of Pharmacy, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

2. Anhui Engineering Research Center for Polysaccharide Drugs, Wuhu 241002, China

3. Anhui Engineering Laboratory for Screening and Re-evaluation of Active Compounds of Herbal Medicine in Southern, Wuhu 241002, China

4. Anhui Key Laboratory of Active Biological Macromolecules, Wuhu 241002, China

5. Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Wuhu, 241002, China

6. Center for Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China

Abstract: Tianyeju (*Stevia rebaudiana*) is a widely used plant of Asteraceae family, with various pharmacological effects such as hypoglycemic, antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, hypotensive, and lipid-regulating effects, etc. Its chemical composition mainly includes diterpenes, flavonoids, polyphenols, and polysaccharides. Based on the research progress of chemical composition and pharmacological effects of *S. rebaudiana*, the quality marker (Q-Marker) of *S. rebaudiana* was predicted and analyzed from the aspects of plant affinity and chemical composition specificity, component measurability, component validity and traditional medicinal properties. The preliminary prediction was that stevioside, rebaudioside A, rebaudioside C, flavonoid glycosides and chlorogenic acid could be used as the main Q-Marker of *S. rebaudiana*, which would provide reference for improving the quality

收稿日期: 2023-06-26

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重大项目 (KJ2021ZD0101, KJ2019ZD32); 安徽省自然科学基金资助项目 (1908085MH248); 芜湖市科技项目 (2022cg20); 安徽省教育厅高校学科 (专业) 拔尖人才学术资助项目 (gxbjZD2022043); 大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项资金 (2023CXMMTCM011)

作者简介: 鲍玉龙, 男, 硕士研究生, 研究方向为多糖药理学。E-mail: byl15349878987@163.com

***通信作者:** 韩 军, 男, 教授, 博士, 从事心脑血管药理学研究。E-mail: hanjun@wnmc.edu.cn

王国栋, 男, 教授, 博士, 从事活性多糖筛选与应用研究。E-mail: wangguodong@wnmc.edu.cn

evaluation system of *S. rebaudiana*.

Key words: *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsl.; diterpenes; flavonoids; polysaccharide; quality marker; stevioside; lebaudioside A; flavonoid glycosides; chlorogenic acid; dulcoside

甜叶菊 *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsl. 为菊科多年生草本植物，是一种天然甜味剂草药，1887 年将其作为甜味剂使用^[1]，现在常用于食品和化妆品行业^[2]。甜叶菊原产于南美洲，引进我国后广泛种植，现已成为种植面积最大的国家。甜叶菊中含有多种甜菊醇类物质，使得甜叶菊具有较高的甜味，然而其热量极低，甜度约为蔗糖的 300 倍^[3]，其中含量最多的是甜菊苷和莱鲍迪苷 A^[4]。与淀粉的代谢方式不同的是，甜菊醇的代谢产物不会在体内累积，基本上都会排出体外，因此被越来越多地用作各种食品的糖替代品^[5-6]，是继甘蔗和甜菜的又一优质代糖来源。研究表明，甜叶菊提取物的体内代谢产物甜菊苷具有多种药理活性，可用于治疗糖尿病、肥胖、高血压和龋齿等^[7]。

甜叶菊的质量与生长年限、肥料、制作工艺等密切相关^[8-9]，但现行的质量标准评价方法在有效成分含量上仅规定甜叶菊中甜菊苷含量下限为 2%，莱鲍迪苷 A 的含量下限为 3%^[10]，对含量的范围规定过于宽泛。因此，建立精准的质量标准体系尤为重要。本文系统地综述了甜叶菊化学成分和药理活性研究进展，并对其质量标志物（quality marker，Q-Marker）进行预测分析，以期为更好地控制甜叶菊的质量提供参考。

1 化学成分

甜叶菊化学成分复杂多样，主要包括黄酮类、

二萜类及衍生物、酚类及衍生物、多糖及挥发油等多种化学成分^[11-12]，其中，二萜类成分为现代药理研究的热点，是甜叶菊的主要成分^[4]。

1.1 二萜类成分

近年来，甜叶菊中二萜类化学成分备受关注。甜菊苷（2）和莱鲍迪苷 A（3）最先被提取分离出来，并有大量研究表明其为甜叶菊中含量最高的 2 种二萜类成分^[13]。Benítez-Villalba 等^[14]首先采用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC），莱鲍迪苷 B~F（4~8）及杜尔可苷（9）等二萜类成分；随后，分别采用高分辨电喷雾电离质谱和二维核磁共振谱技术，从甜叶菊中分离出新的甜菊醇并确定了结构，分别命名为莱鲍迪苷 T~Z（10~14）^[15-17]。甜叶菊二萜类化合物的成分见表 1，化学结构见图 1。

1.2 黄酮类成分

黄酮类成分在植物中广泛存在，是甜叶菊中的重要活性成分^[19-20]，甜叶菊的总黄酮含量占干质量的 5% 左右^[21]。甜叶菊的黄酮类成分主要包括芦丁、槲皮素、山柰酚、木犀草素及其衍生物^[22]。Simlat 等^[18]采用反相高效液相色谱从甜叶菊中鉴定出 6 种黄酮类成分，分别是芹菜素-4'-O-葡萄糖苷、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、山柰酚-3-O-鼠李糖苷、槲皮苷、槲皮素-3-O-葡萄糖苷和槲皮素-3-O-阿糖胞苷（15~20），其成分见表 1，化学结构见图 1。

表 1 甜叶菊中二萜类和黄酮类成分
Table 1 Diterpenoids and flavonoids in *S. rebaudiana*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
1	甜菊醇	13	11	莱鲍迪苷 U	15
2	甜菊苷	13	12	莱鲍迪苷 V	16
3	莱鲍迪苷 A	13	13	莱鲍迪苷 W	16
4	莱鲍迪苷 B	14	14	莱鲍迪苷 Z	17
5	莱鲍迪苷 C	14	15	芹菜素-4'-O-葡萄糖苷	18
6	莱鲍迪苷 D	14	16	木犀草素-7-O-葡萄糖苷	18
7	莱鲍迪苷 E	14	17	山柰酚-3-O-鼠李糖苷	18
8	莱鲍迪苷 F	14	18	槲皮苷	18
9	杜尔可苷	14	19	槲皮素-3-O-葡萄糖苷	18
10	莱鲍迪苷 T	15	20	槲皮素-3-O-阿糖胞苷	18

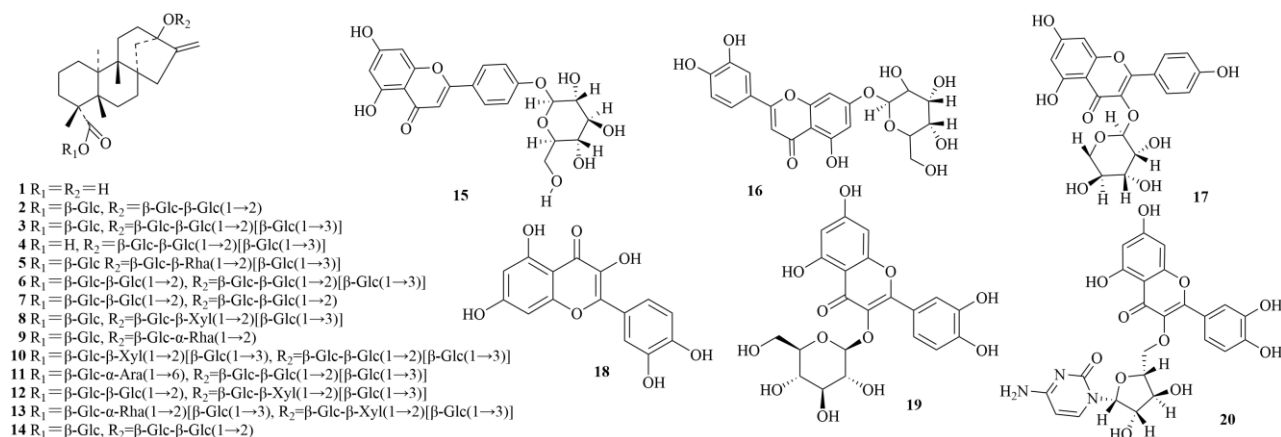


图 1 甜叶菊中二萜类和黄酮类成分化学结构

Fig. 1 Chemical structures of diterpenoids and flavonoids in *S. rebaudiana*

1.3 酚类成分

酚类物质是甜叶菊中重要的次生代谢产物，由于其结构上含有多个酚羟基而具有良好的抗氧化活性。Wölwer-Rieck 等^[23]采用高效液相色谱-串联四极杆质谱分离出包括新绿原酸(24)、隐绿原酸(31)、咖啡酰奎宁酸(39)和异绿原酸 A~C(42~44)在内的 24 种酚类化合物，其中含量最高的是异绿原酸 A。酚类成分见表 2，化学结构见图 2。

1.4 多糖类成分

甜叶菊叶和根茎中含有多糖成分，通过水提醇沉提取甜叶菊叶中的粗多糖，再将粗多糖分离纯化，得到 2 种含有 (1→6)-D-半乳糖主链的均一多糖^[24]。Li 等^[25]从甜叶菊叶中提取到了一种由甘露糖、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖组成的均一多糖。Tang 等^[26]

从甜叶菊根中提取纯化出一种均一多糖 SRRP，测得其相对分子质量约为 5 400，主要由果糖和葡萄糖组成。SRRP 中存在 Glcp-(1→、Fruyf-(2→和→1)-Fruyf-(2→3 种连接方式，是一种聚合度约为 30 的菊粉型果聚糖。

1.5 其他成分

甜叶菊叶中还含有精油，其中大部分是半萜类的化合物^[27-29]，与类黄酮、奎宁一起构成了甜叶菊的苦味成分。此外，甜叶菊中还含有氨基酸^[30]、生物碱、维生素、嘌呤及一些微量元素等^[5,31]。甜叶菊中其他化学成分见表 3，化学结构见图 3。

2 药理作用

2.1 降血糖

糖尿病是一种由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗

表 2 甜叶菊中酚类成分

Table 2 Phenolics in *S. rebaudiana*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
21	五倍子酸	23	33	α -香豆酸	23
22	4-氨基苯甲酸	23	34	苯甲酸	23
23	原儿茶酸	23	35	3,4,5-甲氧基肉桂酸	23
24	新绿原酸	23	36	p-香豆酸	23
25	儿茶素	23	37	肉桂酸	23
26	对羟基苯甲酸	23	38	焦樟酸	23
27	咖啡酸	23	39	咖啡酰奎宁酸	23
28	香草酸	23	49	儿茶酚	23
29	阿魏酸	23	41	西阿尼醇	23
30	异阿魏酸	23	42	异绿原酸 A	23
31	隐绿原酸	23	43	异绿原酸 B	23
32	鞣花酸	23	44	异绿原酸 C	23

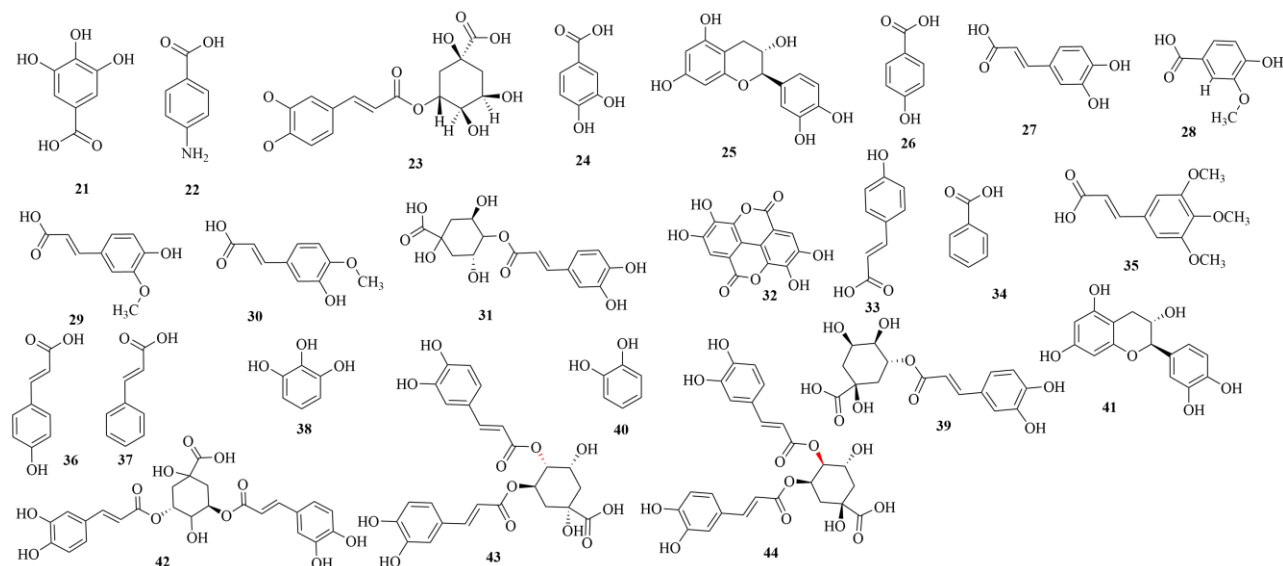


图 2 甜叶菊中酚类成分化学结构

Fig. 2 Chemical structures of phenolics in *S. rebaudiana*

引起的代谢性疾病^[32]。研究表明,在甜叶菊的降糖成分中,甜菊醇的降血糖作用最强,其次是甜菊苷和莱鲍迪苷 A。Ahmad 等^[33]通过研究甜叶菊水提取物对糖尿病大鼠的影响,发现甜叶菊水提取物可显著降低糖尿病大鼠体质量、血糖和糖化血红蛋白水平,并能改善大鼠胰岛素和肝糖原水平。Li 等^[34]研究表明,甜菊苷可促进小鼠胰岛素分泌和改善葡萄糖不耐受,其作用机制可能是增强瞬时受体电位离子通道蛋白 5 (transient receptor potential subfamily M member 5, TRPM5) 的活性。Dandin 等^[35]研究甜菊苷对高脂饮食诱导的肥胖模型斑马鱼的影响,结果表明甜菊苷 5 mg/L 可以通过抑制成纤维细胞生长因子 21 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达降低血糖,还可以降低血清一氧化氮水平,增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽巯基转移酶 (glutathione S-transferase, GST) 的活性。此外,甜叶菊根多糖可显著降低 2 型糖尿病小鼠空腹血糖水平,改善胰岛素抵抗,减轻氧化应激,其作用机制与甜叶菊根多糖改善肠道菌群、增加短链脂肪酸含量有关,可以用来治疗 2 型糖尿病^[36]。

2.2 抗肿瘤

甜叶菊作为代糖食用,有助于降低血液循环中的葡萄糖水平,剥夺肿瘤细胞能量来源^[6]。甜叶菊提取物对多种肿瘤细胞的生长具有明显的抑制作用,对正常细胞无明显毒性,研究发现在人类成纤

维细胞中,甜叶菊提取物浓度低于 1 000 $\mu\text{g/mL}$ 时没有细胞毒性^[37]。多项研究表明,甜菊苷可以显著抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖^[38-39]。Velesiotis 等^[40]在关于甜叶菊影响乳腺癌细胞功能性的研究中指出,甜菊苷 40 $\mu\text{mol/L}$ 可以对不同的乳腺癌细胞产生抑制作用;同时也可以通过增加 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 的表达水平显著抑制前列腺癌相关成纤维细胞的增殖,并诱导癌细胞死亡^[37]。Voloshina 等^[41]研究了甜菊醇对人乳腺癌 MCF-7 细胞的细胞毒性作用,结果表明甜菊醇 10 $\mu\text{mol/L}$ 在 MCF-7 细胞中表现出细胞毒性作用与阿奇霉素处于同一水平,且对癌细胞具有选择性,其机制可能与诱导线粒体途径的细胞凋亡有关,从而诱导细胞凋亡。

2.3 抗氧化

氧化应激是由于机体活性氧和活性氮的产生与抗氧化防御间的不平衡导致的病理性损伤^[42]。研究表明,甜菊苷通过抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) /核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 通路而发挥抗氧化作用^[43],还可以降低丙二醛含量和 SOD 活性,并可以通过清除自由基发挥抗氧化活性^[44-45]。Ferreira 等^[46]研究发现,甜叶菊提取物 500 $\mu\text{g/mL}$ 可以有效清除 2,2'-联氮双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)二胺盐和 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基。Carrera-

表 3 甜叶菊中的其他类成分
Table 3 Other substances in *S. rebaudiana*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
45	β -松萜	27	81	<i>trans</i> -2-hexenal	29
46	沉香醇	27	82	<i>cis</i> -3-hexenal	29
47	γ -pyronene	27	83	1-hexanol	29
48	β -榄香烯	28	84	柠檬烯	29
49	丁香油酚甲醚	28	85	苯甲醛	29
50	丁香烯	28	86	桉烯	29
51	α -香柑油烯	28	87	1-octen-3-ol	29
52	β -法尼烯	28	88	6-methyl-5-hepten-2-one	29
53	芳香萜烯	28	89	2,4-heptadienal	29
54	α -榄香烯	28	90	α -松萜	29
55	α -姜黄烯	28	91	苯乙醛	29
56	β -紫罗兰酮	28	92	<i>trans</i> - β -ocimene	29
57	α -芹子烯	28	93	2-octenal	29
58	α -衣兰油烯	28	94	3,5-octadiene-2-one	29
59	β -甜没药烯	28	95	反式氧化芳樟醇	29
60	γ -杜松烯	28	96	<i>cis</i> -3-hexenyl tiglate	29
61	σ -杜松烯	28	97	葵酸	29
62	橙花叔醇	28	98	<i>trans</i> -2-nonenal	29
63	β -环柠檬醛	28	99	terpinen-4-ol	29
64	桉油烯醇	28	100	葵醛	29
65	环氧丁二烯	28	101	精氨酸	30
66	反式- β -榄烯酮	28	102	赖氨酸	30
67	橙花醇	28	103	组氨酸	30
68	环氧胡萝卜烯	28	104	苯丙氨酸	30
69	m-mentha-1,8-diene	28	105	亮氨酸	30
70	α -杜松醇	28	106	甲硫氨酸	30
71	α -甜没药醇	28	107	缬氨酸	30
72	2-bornene	28	108	苏氨酸	30
73	2-hexylbutyrate	28	109	异亮氨酸	30
74	八氢番茄红素	28	110	维生素 B1	31
75	香叶醇	28	111	维生素 B2	31
76	氧化甘露醇	28	112	维生素 B6	31
77	正己醛	29	113	维生素 C	31
78	糠醛	29	114	维生素 E	31
79	5-tert-butyl-1,3-cyclopentadiene	29	115	β -胡萝卜素	31
80	桃金娘烯醇	29			

Lanestosa 等^[47]研究发现甜叶菊提取物 25 mg/kg 可以降低糖尿病小鼠肝脏、胰腺和肾脏组织中的丙二醛水平，从而改善氧化损伤。

2.4 降血压

高血压是一种常见的心血管疾病，是全球疾

病负担和死亡率最大的单一因素，发病率也逐年上升^[48]。Wang 等^[49]研究了甜菊苷对高血压大鼠的治疗作用，结果发现甜菊苷 2 500 μ g/mL 具有很强醛水平，从而改善的血管紧张素转换酶（angiotensin converting enzyme，ACE）抑制活性，具有降血压的

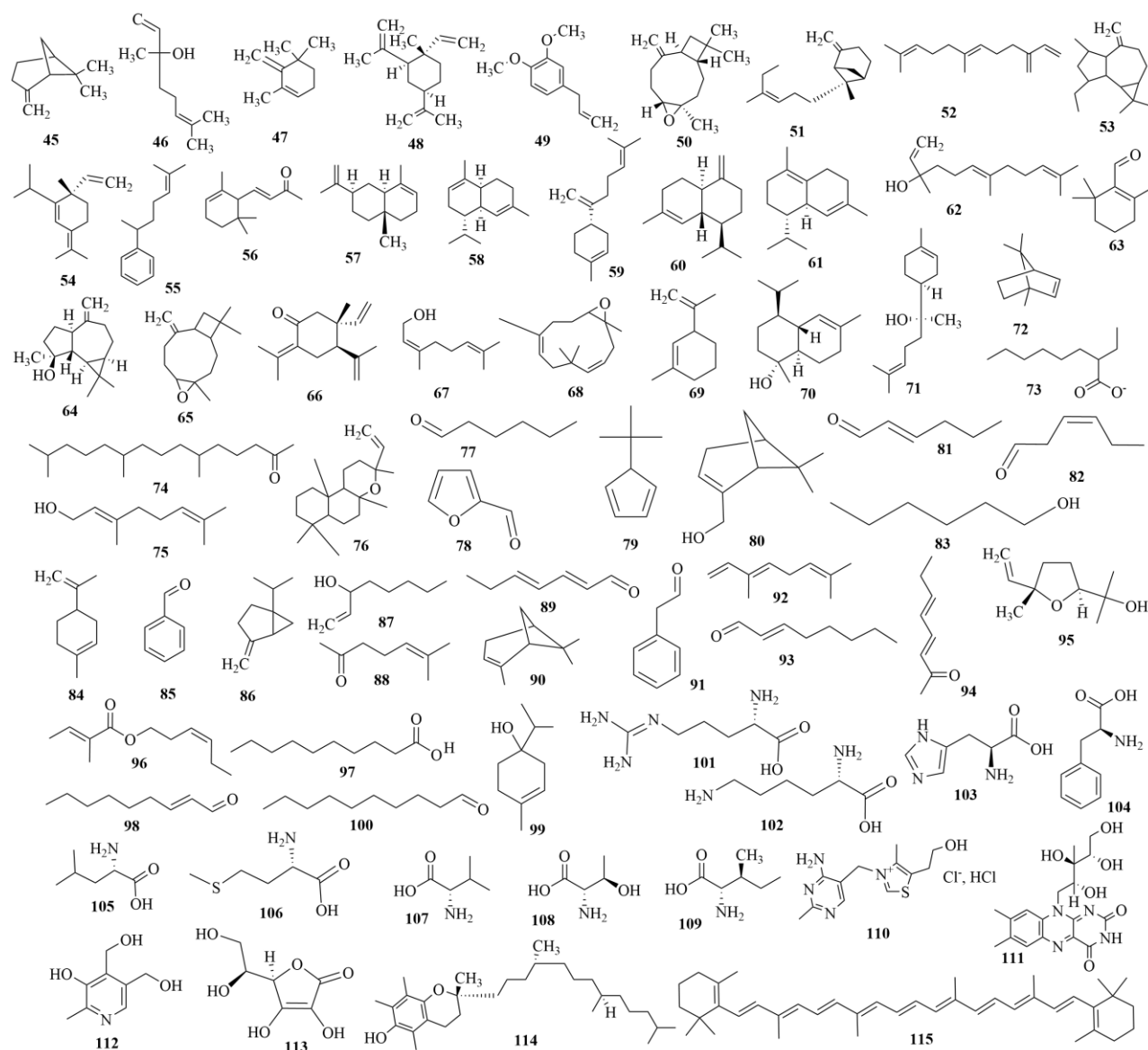


图 3 甜叶菊中其他物质化学结构

Fig. 3 Chemical structures of other substances in *S. rebaudiana*

潜力。此外，甜菊苷还可以增加血管弹性，减少血管壁上的钙积累，且呈剂量相关性降低舒张压，改善高血压^[50-51]。Yesmine 等^[52]研究表明，食用甜叶菊可以引起大鼠主动脉血管松弛，降低收缩压水平，可能与抑制钙通道有关。

2.5 抗炎

炎症是指未知物质入侵机体后产生的一种免疫反应，但同时也会对机体造成一定的损伤^[53]。有研究表明甜叶菊对肠炎、关节炎等炎症都有一定的改善作用^[54]；Mostafa 等^[55]研究表明，甜叶菊水提取物 80 mg/kg 预处理可以显著降低溃疡性结肠炎大鼠结肠病变程度，减少隐窝变性，保持肠道内壁完

整，还可以降低 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、髓过氧化物酶和 NF- κ B 的表达水平，从而缓解溃疡性结肠炎。El Nashar 等^[56]研究发现，甜叶菊可以通过下调 NF- κ B 和 IL-6 的表达水平而发挥抗炎作用。Wu 等^[57]发现甜菊苷可以通过抑制骨关节炎小鼠软骨细胞中 NF- κ B 表达，并激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路，从而减轻骨关节炎。

2.6 调血脂

非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 一般伴随着三酰甘油 (triglyceride,

TG) 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 水平的升高^[58-59]。研究表明甜叶菊提取物可以通过增强肝脏诱导的脂肪酶活性及促进粪便排泄来降低血清中的三酰甘油和 LDL 水平^[60]。甜叶菊根多糖可以通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) α 表达降低 NAFLD 大鼠血脂水平^[61], 进而改善 NAFLD。同时, PPAR α 表达增强, 也可以促进脂质自噬从而降低血清中的三酰甘油和总胆固醇水平^[39]。

2.7 其他药理作用

此外, 甜叶菊还具有抑菌、控制体质量、预防肝损伤等作用。研究发现, 12.5% 的甜叶菊醇提物就会对变形链球菌和嗜酸乳杆菌产生抑制作用^[62]。Khatun 等^[63]研究表明甜叶菊的抗菌作用可能是由咖啡酰奎宁酸引起的。临床研究结果显示, 将饮食中的添加糖用甜叶菊代替, 持续 90 d 后可以显著降低超重患者的体质量和腰围^[64]。Ramos-Tovar 等^[65]研究发现, 甜叶菊粉末 100 mg/kg 可以通过上调 Nrf2 和抑制 NF- κ B 表达, 防止肝细胞坏死和胆汁淤积, 从而预防肝损伤。甜叶菊药理作用的机制见图 4。

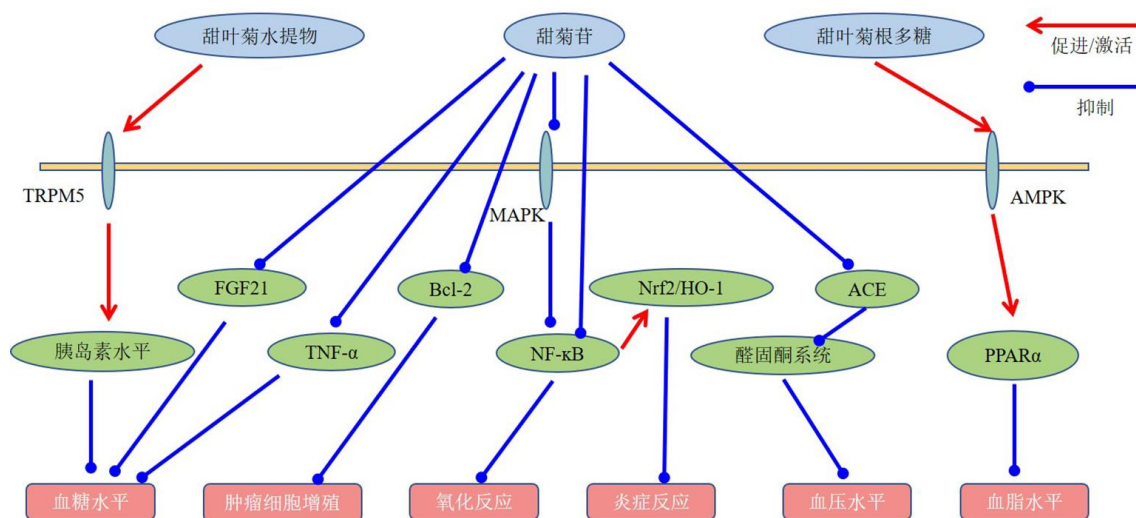


图 4 甜叶菊药理作用示意图

Fig. 4 Pharmacological action of *S. rebaudiana*

3 Q-Marker 预测分析

中药作为中华民族的瑰宝, 数千年来一直是治愈患者的良药, 其质量对临床疗效和用药安全起到重要作用^[66-67]。质量标准化始终是中药应用的核心, 这极大地影响人类健康^[68-69]。近年来, 越来越多的学者关注中药材的质量控制, 并取得了重大进展^[70-71]。然而, 仍然存在以下挑战。(1) 部分指标成分不能代表中药材的整体化学特征; (2) 目前几乎没有证据证实中药的化学标记与临床疗效间的牢固关系; 同时, Q-Marker 相关的合理量化方法很少。因此, 迫切需要开发一种探索中药 Q-Marker 的方法, 从而在化学特征和功效间建立联系^[72]。刘昌孝院士^[73]于 2016 年提出了 Q-Marker 的概念, 以改善中药的质量和质量管理, 可从植物亲缘性和化学成分特性、成分可测性、成分有效性及传统药性来论述 Q-Marker 研究和发现的过程^[74-75]。通过对相关文献

系统整理与分析, 从而预测分析甜叶菊的 Q-Marker。甜叶菊 Q-Marker 预测分析见图 5。

3.1 植物亲缘性和化学成分特性

中药的化学成分较为复杂, 同种属不同产地的药物可能含有不同的成分, 而一种成分也可能出现在不同药物中, 这很难体现出药物的特性^[76]。因此, 对甜叶菊的亲缘性和化学成分特性进行分析, 从而找到能够代表甜叶菊质量标准的指标成分。甜叶菊原产于南美洲, 是一种菊科草本植物^[77], 在世界各地广泛分布, 热带地区较少, 全世界已有 13 个亚科, 1 911 属, 32 913 种^[78], 在我国有 200 属 2 000 多种^[79], 分布在全国各地, 包括菊花、蒲公英、青蒿、向日葵等植物。甜叶菊中含有多种成分, 目前已分离出了二萜糖苷、类黄酮、槲皮素、绿原酸、多糖等多种成分^[80], 其中二萜类物质是其主要成分。菊糖是菊科植物的重要成分, 也是其重要的次

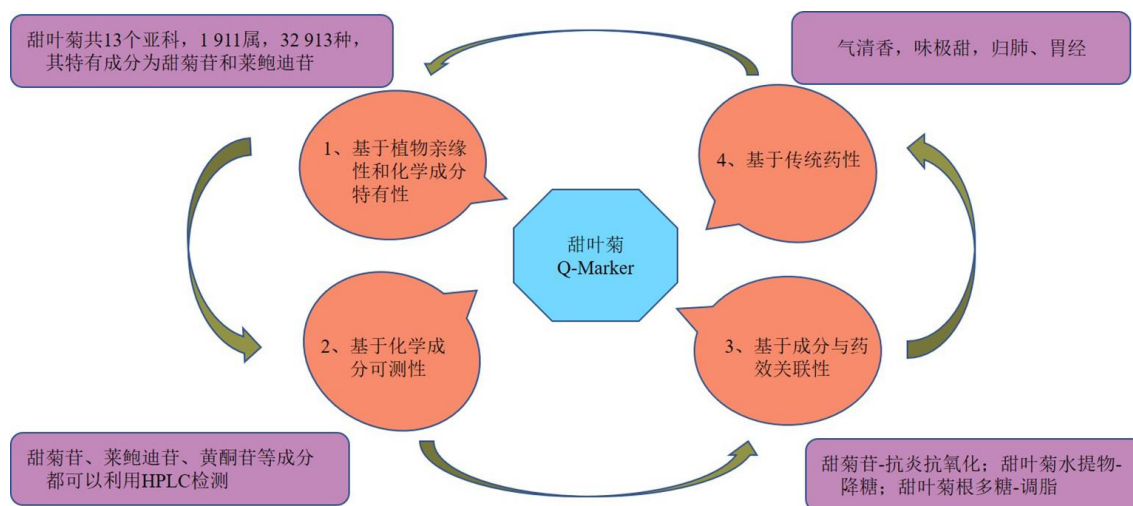


图 5 甜叶菊 Q-Marker 预测分析示意图

Fig. 5 Schematic diagram of prediction analysis of *S. rebaudiana*

生产物,但是同一个环境中也可能长着不同类型的植物,而且作为同种属的植物,其形态有时也难以区分,因生长环境复杂,其成分含量也会产生差别,从而导致临床应用各不相同。因此,从亲缘性分析化学成分会使甜叶菊质量控制 Q-Marker 更贴合实际。甜菊苷和莱鲍迪苷都是甜叶菊的特有成分,不同产地的甜叶菊含量上会有所差异,研究发现不同产地的甜叶菊所含的莱鲍迪苷 A 的量具有差异^[81]。Abdul-Qader 等^[82]分析了不同部位槲皮素的含量,叶片中槲皮素的含量远远高于根茎。唐桃霞等^[83]研究表明,不同品种的甜叶菊,其甜菊苷、莱鲍迪苷 A 和莱鲍迪苷 C 的含量皆不相同。因此,可以考虑将槲皮素、莱鲍迪苷 A、莱鲍迪苷 C 和甜菊苷共同作为甜叶菊的 Q-Marker 选择的依据。

3.2 化学成分可测性

《安徽省中药饮片炮制规范》2019 年版中以甜菊苷作为其主要的含量测定成分^[84]。甜叶菊中含有多种莱鲍迪苷^[85],其中莱鲍迪苷 A 发现最早,也被看作甜叶菊的特征成分。HPLC 是中药成分定性和定量分析常用的方法,用 HPLC 测定甜叶菊中甜菊苷和莱鲍迪苷 A 的含量,发现甜菊苷与莱鲍迪苷 A 含量差异较大^[86]。Borgo 等^[12]研究了不同产地的甜叶菊其植物化学上的差异,发现 2 种甜叶菊的黄酮糖苷含量有显著差异。Pacífico 等^[87]利用超高效液相色谱法和四级杆飞行时间质谱法进行化学分析,结果表明甜叶菊中含有大量的绿原酸类物质,且绿原酸含量较高。根据以上分析,甜菊苷、莱鲍迪苷 A、绿原酸和黄酮苷可以作为甜叶菊 Q-Marker 的重

要选择。

3.3 成分与药效关联性

控制中药的质量标准的最终目的就是控制中药药效,因此,有效性才是选择 Q-Marker 的核心所在^[88]。在治疗各种疾病时,甜叶菊中的多种化学成分都发挥着不同的作用。Kamal 等^[89]通过 HPLC 检测并通过重复柱层析法从甜叶菊水提取物中分离出甜菊苷和莱鲍迪苷 A,并发现甜菊苷对胰腺脂肪酶、 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶表现出明显的抑制作用。研究表明甜叶菊可以作为预防和治疗与 2 型糖尿病相关的代谢变化的补充药物。Sari 等^[90]研究也表明甜菊苷具有降血糖作用。其次,也有研究表明甜叶菊的调脂作用也与甜菊苷有关, Park 等^[39]研究了甜菊苷和莱鲍迪苷对小鼠肝脂肪变性的影响。二者都降低了身体和肝脏的质量及血清总胆固醇、三酰甘油的水平。Mlambo 等^[50]研究表明,槲皮素和类黄酮类成分有抗炎和抗菌的作用。根据以上分析,甜菊苷、类黄酮、槲皮素都可以作为表征其功效的 Q-Marker 选择的重要依据。

3.4 传统药性

甜叶菊气清香,味极甜,归肺、胃经^[84]。甜叶菊常被用作甜味剂使用,如饮料或糖果^[91-92],这与其味极甜的特性相关。甜叶菊的甜味主要来自于甜菊苷和莱鲍迪苷 A,甜叶菊偶尔出现苦味是因为杜尔可苷的存在^[93]。随着现代研究的深入,发现甜叶菊中的甜味是糖苷、蛋白质、脂质等多种物质的共同结果。甜叶菊中含有较多的挥发油物质^[94],使甜叶菊有清香的味道。根据以上分析,甜叶菊中甜菊

昔、莱鲍迪昔 A、脂质和挥发油等物质是其“气清香，味极甜”的物质基础，其中脂质和挥发油类物质的具体成分及其含量还需要进一步研究，可以将甜菊昔和莱鲍迪昔 A 作为甜叶菊 Q-Marker 选择的依据。

4 结语与展望

甜叶菊中含有多种化学成分，具有降血糖、抗肿瘤、抗炎等多种药理作用，甜菊昔为主要药理活性成分，不仅可以用作甜味剂或代糖，也可以作为糖尿病治疗的辅助药物。现阶段甜叶菊的药效学研究仍然关注在提取物层面，而一般的提取物成分比较复杂，难以鉴定具体结构，作用机制研究不够深入。单体成分的研究主要以甜菊昔为主，而对黄酮类成分未进行深入研究，黄酮类成分具有良好的抗氧化性和抗炎活性，黄酮类成分为主的药物可以作为研究方向。降血糖是甜叶菊的主要药理作用，化学结构修饰一直被当作增强糖昔降糖活性的方法之一，如硫酸化修饰、硒化修饰、铬离子螯合等，但近年来国内外相关研究较少，可以在甜菊昔研究的基础上对其化学进行修饰，这对甜叶菊的进一步利用具有较大的指导意义。随着甜叶菊的广泛应用，可能会出现诸多问题，如各个单体成分的具体药理作用有待进一步发现和验证；由于甜叶菊提取物中含有多种化学成分，其作用机制具有不确定性，不能以单个化合物作为甜叶菊质量标准的评价指标。

本文主要在综述甜叶菊化学成分和药理作用的基础上，从植物亲缘性、化学成分可测性、药性、成分与药效关联性 4 个方面进行分析，推测甜叶菊中甜菊昔、莱鲍迪昔 A、莱鲍迪昔 C、槲皮素、黄酮昔、绿原酸等物质可以作为质量评价指标，但其 Q-Marker 及相关作用机制还有待进一步研究。随着研究的深入，会有更多的活性物质被发现，这将对甜叶菊的广泛应用和产业发展存在重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Samuel P, Ayoob K T, Magnuson B A, *et al.* Stevia leaf to Stevia sweetener: Exploring its science, benefits, and future potential [J]. *J Nutr*, 2018, 148(7): 1186S-1205S.
- [2] Dyduch-Siemńska M, Najda A, Gawroński J, *et al.* Stevia rebaudiana Bertoni, a source of high-potency natural sweetener-biochemical and genetic characterization [J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 767.
- [3] Ali K, Khan M I, Akram M, *et al.* Addition of black cumin in Stevia apple jam and to check effect on its nutrition profile on storage [J]. *Pak J Med Health Sci*, 2022, 16(12): 467-470.
- [4] Zhang S S, Yang Y S, Lyu C C, *et al.* Identification of the key residues of the uridine diphosphate glycosyltransferase 91D2 and its effect on the accumulation of steviol glycosides in *Stevia rebaudiana* [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(6): 1852-1863.
- [5] Salehi B, López M D, Martínez-López S, *et al.* Stevia rebaudiana Bertoni bioactive effects: From *in vivo* to clinical trials towards future therapeutic approaches [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(11): 2904-2917.
- [6] Iatridis N, Kougioumtzi A, Vlataki K, *et al.* Anti-cancer properties of *Stevia rebaudiana*; more than a sweetener [J]. *Molecules*, 2022, 27(4): 1362.
- [7] Ruiz-Ruiz J C, Moguel-Ordoñez Y B, Segura-Campos M R. Biological activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni and their relationship to health [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(12): 2680-2690.
- [8] 刘爽, 王姗姗, 张美玲, 等. 不同浓度海藻肥对甜叶菊苗期抗逆性的影响 [J]. *中国果菜*, 2022, 42(9): 63-70.
- [9] 陈竞天, 欧珠, 杨云舒, 等. 不同干燥工艺对高 RA 型甜叶菊糖昔含量的影响 [J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(5): 78-83.
- [10] 郭翠容, 王梦月, 李晓波. 甜叶菊质量标准 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(14): 91-94.
- [11] Myint K Z, Wu K, Xia Y M, *et al.* Polyphenols from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) leaves and their functional properties [J]. *J Food Sci*, 2020, 85(2): 240-248.
- [12] Borgo J, Laurella L C, Martini F, *et al.* Stevia genus: Phytochemistry and biological activities update [J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2733.
- [13] Shamima K A A, Hoque M A, Bhuiyan M N I. Isolation of stevioside and related compounds from two types of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) species from Bangladesh [J]. *Int J Chem Math Phys*, 2019, 3(5): 95-99.
- [14] Benítez-Villalba J C, Grau-Torales M L, Cristaldo-López O D, *et al.* Determinación y cuantificación de glucósidos de esteviol en Las hojas de *Stevia* comercial (*Stevia rebaudiana* Bertoni) mediante cromatografía de líquido de alta resolución HPLC [J]. *Rep Cient Facen*, 2022, 13(2): 194-205.
- [15] Perera W H, Ghiviriga I, Rodenburg D L, *et al.* Rebaudiosides T and U, minor C-19 xylopyranosyl and arabinopyranosyl steviol glycoside derivatives from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni [J]. *Phytochemistry*, 2017, 135: 106-114.
- [16] Perera W H, Ghiviriga I, Rodenburg D L, *et al.* Development of a high-performance liquid chromatography procedure to identify known and detect novel C-13 oligosaccharide moieties in diterpene

- glycosides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni (Asteraceae): Structure elucidation of rebaudiosides V and W [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(19): 3771-3781.
- [17] Perera W, Ghiviriga I, Rodenburg D, et al. Tetra-glucopyranosyl diterpene ent-kaur-16-en-19-oic acid and ent-13(S)-hydroxyatisenoic acid derivatives from a commercial extract of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3328.
- [18] Simlat M, Ptak A, Wójtowicz T, et al. The content of phenolic compounds in *Stevia rebaudiana* (Bertoni) plants derived from melatonin and NaCl treated seeds [J]. *Plants*, 2023, 12(4): 780.
- [19] Hostetler G L, Ralston R A, Schwartz S J. Flavones: Food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(3): 423-435.
- [20] Šic Žlabur J, Dobričević N, Brnčić M, et al. Evaluation of the behavior of phenolic compounds and steviol glycosides of sonicated strawberry juice sweetened with *Stevia* (*Stevia rebaudiana* Bertoni) [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1202.
- [21] 李亚辉, 罗敏花, 高庆超, 等. 甜叶菊主要功能性成分研究进展 [J]. 中国糖料, 2023, 45(2): 33-40.
- [22] Abdelsalam N R, Botros W A, Khaled A E, et al. Comparison of uridine diphosphate-glycosyltransferase UGT76G1 genes from some varieties of *Stevia rebaudiana* Bertoni [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8559.
- [23] Wölwer-Rieck U. The leaves of *Stevia rebaudiana* (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: A review [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(4): 886-895.
- [24] de Oliveira A J B, Cordeiro L M C, Gonçalves R A C, et al. Structure and antiviral activity of Arabinogalactan with (1→6)-β-D-galactan core from *Stevia rebaudiana* leaves [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 94(1): 179-184.
- [25] Li Z G, An L J, Zhang S J, et al. Structural elucidation and immunomodulatory evaluation of a polysaccharide from *Stevia rebaudiana* leaves [J]. *Food Chem*, 2021, 364: 130310.
- [26] Tang Z, Shao T, Gao L, et al. Structural elucidation and hypoglycemic effect of an inulin-type fructan extracted from *Stevia rebaudiana* roots [J]. *Food Funct*, 2023, 14(5): 2518-2529.
- [27] Reis Simas D L, Mérida-Reyes M S, Muñoz-Wug M A, et al. Chemical composition and evaluation of antinociceptive activity of the essential oil of *Stevia serrata* Cav. from Guatemala [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(4): 577-579.
- [28] Lremizi I, Ait Ouazzou A, Bensouici C, et al. Chemical composition, antioxidant, anticholinesterase, and alpha-glucosidase activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni extracts cultivated in Algeria [J]. *J Food Meas Charact*, 2023, 17(3): 2639-2650.
- [29] Markovic I, Djarmati Z, Abramovic B. Chemical composition of leaf extracts of *Stevia rebaudiana* Bertoni grown experimentally in Vojvodina [J]. *J Serb Chem Soc*, 2008, 73(3): 283-297.
- [30] Marcinek K, Krejpcio Z. *Stevia rebaudiana* Bertoni-chemical composition and functional properties [J]. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 2015, 14(2): 145-152.
- [31] Krasina I, Aleksandrovna N. Features of a chemical composition of dry leaves of *Stevia vebaudiana* [J]. *Orient J Chem*, 2016, 32(2): 1171-1180.
- [32] Myint K Z, Chen J M, Zhou Z Y, et al. Structural dependence of antidiabetic effect of steviol glycosides and their metabolites on streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(10): 3841-3849.
- [33] Ahmad U, Ahmad R S. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 179.
- [34] Li Y Q, Zhu W F, Cai J, et al. The role of metabolites of steviol glycosides and their glucosylated derivatives against diabetes-related metabolic disorders [J]. *Food Funct*, 2021, 12(18): 8248-8259.
- [35] Dandin E, Üstündağ Ü V, Ünal İ, et al. Stevioside ameliorates hyperglycemia and glucose intolerance, in a diet-induced obese zebrafish model, through epigenetic, oxidative stress and inflammatory regulation [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2022, 16(1): 23-29.
- [36] Tang Z Y, Shao T L, Gao L, et al. Structural elucidation and hypoglycemic effect of an inulin-type fructan extracted from *Stevia rebaudiana* roots [J]. *Food Funct*, 2023, 14(5): 2518-2529.
- [37] Martínez-Rojo E, Cariño-Cortés R, Berumen L C, et al. *Stevia eupatoria* and *Stevia pilosa* extracts inhibit the proliferation and migration of prostate cancer cells [J]. *Medicina*, 2020, 56(2): 90.
- [38] Ilias A N, Ismail I S, Hamzah H, et al. Rebaudioside A enhances LDL cholesterol uptake in HepG2 cells via suppression of *HMGCR* expression [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(3): 477-487.
- [39] Park M, Sharma A, Baek H, et al. *Stevia* and stevioside attenuate liver steatosis through PPARα-mediated lipophagy in *db/db* mice hepatocytes [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2496.
- [40] Velesiotis C, Kanellakis M, Vynios D H. Steviol glycosides affect functional properties and macromolecular expression of breast cancer cells [J]. *IUBMB Life*, 2022, 74(10): 1012-1028.
- [41] Voloshina A D, Sapunova A S, Kulik N V, et al. Antimicrobial and cytotoxic effects of ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol [J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 32: 115974.

- [42] Liguori I, Russo G, Curcio F, *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases [J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 757-772.
- [43] Xu Q L, Liu M Z, Chao X H, *et al.* Stevioside improves antioxidant capacity and intestinal barrier function while attenuating inflammation and apoptosis by regulating the NF- κ B/MAPK pathways in diquat-induced oxidative stress of IPEC-J2 cells [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1070.
- [44] Bender C, Graziano S, Zimmermann B F. Study of *Stevia rebaudiana* Bertoni antioxidant activities and cellular properties [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2015, 66(5): 553-558.
- [45] Shivanna N, Naika M, Khanum F, *et al.* Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana* [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(2): 103-113.
- [46] Ferreira P M P, Sousa I J O, Machado K N, *et al.* Antimitotic and toxicogenetic action of *Stevia urticifolia* aerial parts on proliferating vegetal and mammalian cells: *in vitro* and *in vivo* traditional and replacement methods [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2022, 85(18): 750-766.
- [47] Carrera-Lanestosa A, Acevedo-Fernández J J, Segura-Campos M R, *et al.* Antihypertensive, antihyperglycemic, and antioxidant effects of *Stevia rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01) extracts on Wistar rats with induced metabolic syndrome [J]. *Nutr Hosp*, 2020, 37(4): 730-741.
- [48] Poulter N R, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension [J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 801-812.
- [49] Wang L M, Wu W B. Angiotensin-converting enzyme inhibiting ability of ethanol extracts, steviol glycosides and protein hydrolysates from stevia leaves [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7967-7972.
- [50] Mlambo R, Wang J Y, Chen C P. *Stevia rebaudiana*, a versatile food ingredient: The chemical composition and medicinal properties [J]. *J Nanomater*, 2022, 2022: 3573005.
- [51] Mejia E, Pearlman M. Natural alternative sweeteners and diabetes management [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(12): 142.
- [52] Yesmine S, Connolly K, Hill N, *et al.* Electrophysiological, vasoactive, and gastromodulatory effects of stevia in healthy Wistar rats [J]. *Planta Med*, 2013, 79(11): 909-915.
- [53] Yi Y S. Inflammation, inflammatory diseases, and inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9224.
- [54] Rojas E, Bermúdez V, Motlaghzadeh Y, *et al.* *Stevia rebaudiana* Bertoni and its effects in human disease: Emphasizing its role in inflammation, atherosclerosis and metabolic syndrome [J]. *Curr Nutr Rep*, 2018, doi: 10.1007/s13668-018-0228-z.
- [55] Mostafa A F, Elalfy M M, Shata A, *et al.* Prophylactic effect of aquatic extract of stevia on acetic acid induced-ulcerative colitis in male rats: A possible role of Nrf2 and PPAR γ [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 32(6): 1093-1104.
- [56] El Nashar E M, Obydah W, Alghamdi M A, *et al.* Effects of *Stevia rebaudiana* Bertoni extracts in the rat model of epilepsy induced by pentyleneetetrazol: Sirt-1, at the crossroads between inflammation and apoptosis [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(1): 21.
- [57] Wu J, Li H L, Hu F, *et al.* Stevioside attenuates osteoarthritis via regulating Nrf2/HO-1/NF- κ B pathway [J]. *J Orthop Translat*, 2022, 38: 190-202.
- [58] Zhang J Y, Zang X L, Lv J X, *et al.* Changes in lipidomics, metabolomics, and the gut microbiota in CDAA-induced NAFLD mice after polyene phosphatidylcholine treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1502.
- [59] Liu X J, Yang Y C, Kang F L, *et al.* Cardiovascular disease risk across a spectrum of adverse plasma lipid combinations by gender and glycemic status [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(5): 702-708.
- [60] Morsi A A, Mersal E A, Farrag A R H, *et al.* Histomorphological changes in a rat model of polycystic ovary syndrome and the contribution of *Stevia* leaf extract in modulating the ovarian fibrosis, VEGF, and TGF- β immunoexpressions: Comparison with metformin [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2022, 55(1): 9-23.
- [61] 李卓. 甜叶菊根多糖对非酒精性脂肪肝大鼠的治疗作用 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2020.
- [62] Ajagannanavar S L, Shamarao S, Battur H, *et al.* Effect of aqueous and alcoholic *Stevia (Stevia rebaudiana)* extracts against *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus acidophilus* in comparison to chlorhexidine: An *in vitro* study [J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2014, 4(Suppl 2): S116-S121.
- [63] Khatun M C S, Muhit M A, Hossain M J, *et al.* Isolation of phytochemical constituents from *Stevia rebaudiana* (Bert.) and evaluation of their anticancer, antimicrobial and antioxidant properties via *in vitro* and *in silico* approaches [J]. *Heliyon*, 2021, 7(12): e08475.
- [64] Raghavan G, Bapna A, Mehta A, *et al.* Effect of sugar replacement with *Stevia*-based tabletop sweetener on weight and cardiometabolic health among Indian adults [J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1744.
- [65] Ramos-Tovar E, Hernández-Aquino E, Casas-Grajales S, *et al.* *Stevia* prevents acute and chronic liver injury induced by carbon tetrachloride by blocking oxidative stress through Nrf2 upregulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3823426.
- [66] Chen J Y, Jiang X J, Zhu C Y, *et al.* Exploration of Q-Marker of rhubarb based on intelligent data processing techniques and the AUC pooled method [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 865066.

- [67] 陈士林, 刘昌孝, 张铁军, 等. 基于中药质量标志物与传统用法的中药饮片标准汤剂传承发展研究思路与建议 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4519-4528.
- [68] Li Z T, Zhang F X, Fan C L, *et al.* Discovery of potential Q-Marker of traditional Chinese medicine based on plant metabolomics and network pharmacology: *Periplocae Cortex* as an example [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153535.
- [69] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物 (Q-Marker) 的发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [70] Kang T G, Dou D Q, Xu L. Establishment of a quality marker (Q-Marker) system for Chinese herbal medicines using burdock as an example [J]. *Phytomedicine*, 2019, 54: 339-346.
- [71] 张佳, 杨怀瑾, 马丽霞, 等. 中药品质传递过程评价技术与方法研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4711-4721.
- [72] He L L, Liu Y H, Yang K F, *et al.* The discovery of Q-Markers of Qiliqiangxin Capsule, a traditional Chinese medicine prescription in the treatment of chronic heart failure, based on a novel strategy of multi-dimensional radar chart mode evaluation [J]. *Phytomedicine*, 2021, 82: 153443.
- [73] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [74] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al.* A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.
- [75] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, *et al.* Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.
- [76] 李聪, 黄诗雨, 陈丽华, 等. 药材部位、产地及采收期对中药挥发油成分的差异性分析 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5395-5404.
- [77] Watanabe T, Fujikawa K, Urai S, *et al.* Identification, chemical synthesis, and sweetness evaluation of rhamnose or xylose containing steviol glycosides of *Stevia* (*Stevia rebaudiana*) leaves [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(29): 11158-11169.
- [78] Rustaiyan A, Faridchehr A. Constituents and biological activities of selected *Genera* of the Iranian Asteraceae family [J]. *J Herb Med*, 2021, 25: 100405.
- [79] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 (第七十四卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1985.
- [80] Chowdhury A I, Rahanur Alam M, Raihan M M, *et al.* Effect of *Stevia* leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni) on diabetes: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies [J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(9): 2868-2878.
- [81] Rawnak A N, Balaram R, Bikash C S, *et al.* Effects of different cultivation methods on growth, yield and nutrient content of stevia [J]. *Int J Agric Med Plants*, 2021, 2(4): 10-18.
- [82] Abdul-Qader Z M, Rabie K M, Husni H S. Efficacy of bio-fertilizer and chemical fertilization on flavonoids distribution in different plant parts of *Stevia rebaudiana* (Bertoni.) [J]. *Bionatura*, 2022, doi:10.21931/rb/2022.07.02.20.
- [83] 唐桃霞, 王致和, 张秀华, 等. 不同品种 (系) 甜叶菊产量·光合生理和糖苷含量的相关性分析 [J]. 安徽农业科学, 2019, 47(21): 53-57.
- [84] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范: 2005 年版 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006.
- [85] Jung J, Kim S, Park S, *et al.* Sweetness profiles of glycosylated rebaudioside A and its binary mixtures with allulose and maltitol [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2021, 30(3): 423-432.
- [86] Martono Y, Rohman A. Quantitative analysis of stevioside and rebaudioside a in *steviarebaudiana* leaves using infrared spectroscopy and multivariate calibration [J]. *Int J App Pharm*, 2019, 11(1): 38.
- [87] Pacifico S, Piccolella S, Nocera P, *et al.* New insights into phenol and polyphenol composition of *Stevia rebaudiana* leaves [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 163: 45-57.
- [88] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [89] Kamal N H, Essmat A, El Askary H I, *et al.* Chemical profile and beneficial effect of standardized extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves on metabolic syndrome in high fat diet streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Appl Biol Chem*, 2022, 65(1): 1-13.
- [90] Sari F R, Hendarto H, Alfian D, *et al.* Beneficial role of *Stevia rebaudiana* dry extract on the blood glucose reduction in the chronic diabetes mellitus [J]. *Int J Hum Health Sci*, 2020, 5(1): 22.
- [91] Orellana-Paucar A M. Steviol glycosides from *Stevia rebaudiana*: An updated overview of their sweetening activity, pharmacological properties, and safety aspects [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1258.
- [92] Andriani Y, Syukri D, Rini R N. Characteristics of milk caramel candy with the addition of *Stevia* (*Stevia rebaudiana* Bertoni) extract leaf powder [J]. *And Int J Agric Nat Sci*, 2022, 3(2): 67-86.
- [93] Prakash Chaturvedula V S, Upreti M, Prakash I. Diterpene glycosides from *Stevia rebaudiana* [J]. *Molecules*, 2011, 16(5): 3552-3562.
- [94] Cordeiro M S, Simas D L R, Perez-Sabino J F, *et al.* Characterization of the antinociceptive activity from *Stevia serrata* Cav [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(4): 79.

[责任编辑 赵慧亮]