DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.08.031

白花蛇舌草研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析

王华雨[1,2],武鸣鸣[1,2],王连睿[1,2],苗明三[1,2]
(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046;2.河南中医药大学豫药全产业链研发河南省协同创新中心,河南 郑州 450046)

摘要:白花蛇舌草是我国传统中药,已有上千年历史,其化学成分多样,包含有黄酮类及其苷类、萜类、蒽醌类、甾体类、有机酸类、苯丙素和香豆素类等多种化学成分。现代研究表明,白花蛇舌草具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化以及免疫系统调节等药理作用。通过对白花蛇舌草的化学成分、药理作用进行总结,并根据中药质量标志物(quality Marker,Q-Marker)的概念,从植物亲缘学、传统药性和药效、化学成分溯源性、不同产地和采收时期、复方配伍以及化学成分可测性几个方面对白花蛇舌草的质量标志物进行分析预测,以期为建立全面科学的白花蛇舌草的质量控制体系提供依据。

关键词:白花蛇舌草;质量标志物;化学成分;药理作用
中图分类号:R282.7 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)08-0159-08

Research Progress and Prediction Analysis of Quality Markers(Q-Marker) of Baihuasheshecao(Hedyotidis Diffusae Herba)

WANG Huayu[1,2],WU Mingming[1,2],WANG Lianrui[1,2],MIAO Mingsan[1,2]
(1. Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao,
Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Baihuasheshecao(Hedyotidis Diffusae Herba) is a traditional Chinese medicine in China with a history of thousands of years,and its chemical composition is diverse,including flavonoids and their glycosides,terpenoids,anthraquinones,steroids,organic acids,phenylpropanin and coumarin. Modern studies have shown that Baihuasheshecao(Hedyotidis Diffusae Herba) has anti-tumor,anti-inflammatory,antibacterial,antioxidant and immune system modulation pharmacological effects. In this paper,the chemical composition and pharmacological effects of quality Marker(Q-Marker) were summarized,and according to the concept of Q-Marker,it analyzed and predicted the Q-Markers of Baihuasheshecao(Hedyotidis Diffusae Herba) from the aspects of plant genelogy,traditional medicinal properties and efficacy,chemical composition traceability,different origins and harvest periods,compound compatibility and chemical composition measurability,in order to provide a basis for the establishment of a comprehensive and scientific quality control system of Q-Marker.

Keywords:Baihuasheshecao(Hedyotidis Diffusae Herba);quality Markers;chemical composition;pharmacological effect

白花蛇舌草为茜草科(Rubiaceae)耳草属(*Hedyotis*)植物白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa Willd.* 的带根干燥全草,始载于《神农本草经》,又名蛇针草、蛇舌草、蛇舌癀等;其味苦甘,寒,无毒,归心、肝、脾经,具有清热、利湿、解毒的功效,可用于治疗肺热喘咳、阑尾炎、尿路感染、黄疸、毒蛇咬伤以及消化道癌症;夏、秋采收,晒干或鲜用;生长于山坡、路边、溪畔草丛中,主产于福建、广东、广西等地[1]。现代研究表明,白花蛇舌草具有抗肿瘤、抗衰老等药理作用[2],韦胤寰等[3]还发现,白花蛇舌草具有抗氧化活性、免疫调节以及负性心肌作用。《中华人民共和国药典》2020年版未收录白花蛇舌草原料药材,地方标准只有简单的性状、理化鉴别等,不能全面、系统有效地控制白花蛇舌草的质量。因此为了保证白花蛇舌草临床用药的安全性和有效性,亟需建立一个安全、系统有效的质量控制标准。本文通过查阅近年来白花蛇舌草的相关文献,对其化学成分、药理作用进行系统综述,并基于刘昌孝院士提出的中药质量标志物(qualitymarker,Q-Marker)概念,从植物亲缘学、传统药性和药效、化学成分溯源性、配伍以及化学成分可测性几方面对白花蛇舌草Q-Marker进行预测分析,以期为白花蛇舌草的质量控制及临床应用提供参考依据。

1 化学成分

白花蛇舌草的化学成分极多,主要包括黄酮类、萜类、蒽醌类、甾醇类、多糖类、微量元素、氨基酸、挥发油等[4],现对其进行阐述。

基金项目:国家中医药管理局联合开放课题(GZYKJS-2022-040-1);豫药全产业链研发河南省协同创新中心项目(豫科技〔2023〕175号);河南省重大专项(221100310400);河南省国际合作重点项目(231111521200)
作者简介:王华雨(1999-),男,河南新乡人,硕士在读,研究方向:中药药理学。
通讯作者:苗明三(1965-),男,河南新乡人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药药理学。E-mail:miaomingsan@163.com。

1.1 黄酮及苷类化合物

白花蛇舌草中的黄酮及苷类化合物见表1。

表1 白花蛇舌草中的黄酮及苷类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
1	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	[5]
2	毛地黄内酯	$C_{11}H_{16}O_3$	[6]
3	琥珀酸二甲酯	$C_6H_{10}O_4$	[6]
4	芦丁	$C_{17}H_{30}O_{16}$	[7]
5	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_6$	[5]
6	5-羟基-6,7,3′,4′-四甲氧基黄酮	$C_{19}H_{18}O_7$	[8]
7	3-甲氧基-5,7-二羟基-黄酮醇	$C_{16}H_{12}O_5$	[9]
8	异高山黄芩素	$C_{15}H_{10}O_6$	[10]
9	2′,4′,5′,5,7-五羟基黄酮	$C_{15}H_{12}O_8$	[10]
10	穗花杉双黄酮	$C_{30}H_{18}O_{10}$	[11]
11	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	[12]
12	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	[12]
13	槲皮素-3-O-(2-O-6-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{27}H_{31}O_{17}$	[12]
14	山柰酚-3-O-(2-O-6-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{27}H_{31}O_{16}$	[13]
15	山柰酚-3-O-[2-O-(6-O-阿魏酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基]-β-D-吡喃半乳糖苷	$C_{37}H_{38}O_{19}$	[7]
16	槲皮素-3-O-[2-O-(6-O-阿魏酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基]-β-D-吡喃半乳糖苷	$C_{37}H_{38}O_{20}$	[7]
17	槲皮素-3-O-[2-O-(6-O-芥子酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基]-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{37}H_{42}O_{21}$	[7]
18	槲皮素-3-O-[2-O-(6-O-阿魏酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基]-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{37}H_{38}O_{20}$	[14]
19	山柰酚-3-O-(2-O-β-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃半乳糖苷	$C_{27}H_{31}O_{16}$	[14]
20	槲皮素-3-O-(2-O-β-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃半乳糖苷	$C_{27}H_{31}O_{16}$	[15]
21	槲皮素-3-O-桑布双糖苷	$C_{26}H_{28}O_{16}$	[16]
22	山柰酚-3-O-(6-O-α-L-鼠李糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{27}H_{31}O_{16}$	[12]
23	山柰酚-3-O-[(6-O-E-咖啡酰基)-β-D-吡喃葡萄糖基]-β-D-吡喃半乳糖苷	$C_{37}H_{38}O_{19}$	[17]

1.2 萜类化合物

1.2.1 三萜类化合物 白花蛇舌草中的三萜类化合物见表2。

表2 白花蛇舌草中的三萜类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
24	齐墩果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	[18]
25	白桦脂酸	$C_{30}H_{48}O_3$	[18]
26	熊果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	[18]
27	6α-O-反式-对香豆酰京尼平苷	$C_{32}H_{40}O_{17}$	[19]
28	10-去氢京尼平苷酸	$C_{15}H_{18}O_{10}$	[19]
29	山柑子酮	$C_{30}H_{48}O$	[20]
30	异山柑子酮	$C_{30}H_{50}O$	[20]

1.2.2 环烯醚类化合物 白花蛇舌草中的环烯醚萜类化合物见表3。

表3 白花蛇舌草中的环烯醚萜类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
31	山莨菪碱	$C_{16}H_{22}O_{12}$	[21]
32	山莨菪碱甲酯	$C_{17}H_{24}O_{12}$	[22]
33	(Z)-6-O-对甲氧基桂皮酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{27}H_{32}O_{13}$	[23]
34	(E)-6-O-对甲氧基桂皮酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{27}H_{30}O_{13}$	[23]
35	(Z)-6-O-阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{27}H_{32}O_{14}$	[14]
36	(E)-6-O-阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{27}H_{32}O_{14}$	[14]
37	(Z)-6-O-p-甲氧基肉桂酰山莨菪碱甲酯	$C_{27}H_{34}O_{14}$	[12]
38	(E)-6-O-p-甲氧基肉桂酰山莨菪碱甲酯	$C_{27}H_{30}O_{14}$	[22]
39	(E)-6-O-香豆酰基-10-甲酰基-鸡屎藤次苷甲酯	$C_{27}H_{32}O_{13}$	[24]
40	(Z)-6-O-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{26}H_{30}O_{13}$	[14]
41	(E)-6-O-香豆酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{26}H_{30}O_{13}$	[14]
42	京尼平苷	$C_{16}H_{22}O_{10}$	[25]
43	10-去氢京尼平苷	$C_{17}H_{22}O_{10}$	[26]
44	10-O-苯甲酰-1-O-(6-O-α-L-阿拉伯吡喃糖基)-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{28}H_{34}O_{15}$	[14]
45	车叶草苷	$C_{18}H_{22}O_{11}$	[14]
46	去乙酰车叶草苷	$C_{16}H_{20}O_{10}$	[14]
47	车叶草苷酸	$C_{18}H_{24}O_{12}$	[14]
48	车叶草酸甲酯	$C_{20}H_{27}O_{14}$	[14]
49	去乙酰车叶草酸	$C_{16}H_{22}O_{11}$	[21]
50	去乙酰车叶草酸甲酯	$C_{17}H_{24}O_{11}$	[14]
51	6-甲氧基去乙酰车叶草酸甲酯	$C_{18}H_{25}O_{12}$	[14]
52	6-乙氧基去乙酰车叶草酸甲酯	$C_{18}H_{25}O_{12}$	[14]
53	diffusosid(E) A	$C_{18}H_{27}O_{12}$	[27]
54	diffusosid(E) B	$C_{18}H_{27}O_{12}$	[27]
55	壬酸甲酯	$C_{17}H_{24}O_{12}$	[14]
56	羟异栀子苷	$C_{17}H_{24}O_{12}$	[14]
57	Galioside 10-acetate	$C_{18}H_{25}O_{13}$	[25]
58	松柏苷	$C_{16}H_{22}O_8$	[25]
59	鸡屎藤次苷	$C_{16}H_{22}O_{11}$	[9]
60	鸡屎藤次苷甲酯	$C_{17}H_{24}O_{11}$	[25]
61	乙酰鸡屎藤次苷甲酯	$C_{19}H_{26}O_{12}$	[25]
62	10-乙酰基鸡屎藤苷	$C_{18}H_{24}O_{12}$	[9]
63	水晶兰苷甲酯	$C_{17}H_{24}O_{11}$	[25]

1.3 蒽醌类化合物

白花蛇舌草中的蒽醌类化合物见表4。

1.4 甾体类化合物

白花蛇舌草中的甾体类化合物见表5。

1.5 含酸化合物

白花蛇舌草中的含酸化合物见表6。

1.6 苯丙素和香豆素类

白花蛇舌草中的苯丙素和香豆素类化合物见表7。

1.7 其他

除了上述成分外,白花蛇舌草中还含有多糖类、微量元素等其他成分。宝炉丹等[34]提取并研究了不同产地白花蛇舌草中的水溶性多糖,发现白花蛇舌草多糖由鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖及甘露糖组成的杂多糖,其中葡萄糖含量最多。

卓占宇等[35]用火焰原子吸收光谱法测定发现白花蛇舌草含有丰富的铁、铜、锌、锰、钙、镁，其含量相对于其他中草药含量较高。

表 4 白花蛇舌草中的蒽醌类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
64	大黄素	$C_{15}H_{10}O_5$	[18]
65	大黄酸	$C_{15}H_8O_6$	[18]
66	芦荟大黄素	$C_{15}H_{10}O_5$	[18]
67	大黄酚	$C_{15}H_{10}O_4$	[18]
68	2-羟基-1-甲氧基-3-甲基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_5$	[28]
69	7-羟基内酯醌	$C_{14}H_{10}O_3$	[28]
70	2-丁基-1-羟基-9,10-蒽醌	$C_{18}H_{16}O_3$	[28]
71	2,6-二羟基-1-甲氧基蒽醌	$C_{15}H_{10}O_5$	[29]
72	2-羟基-3-甲氧基-7-甲基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_4$	[29]
73	2-羟基-3-甲基蒽醌	$C_{15}H_{10}O_3$	[19]
74	2-羟基-7-甲基-3-甲氧基蒽醌	$C_{15}H_{12}O_4$	[19]
75	1-甲醛-4-羟基蒽醌	$C_{15}H_8O_4$	[19]
76	2-羟基-1-甲氧基蒽醌	$C_{14}H_{10}O_4$	[11]
77	2-羟基-6-甲基蒽醌	$C_{15}H_{10}O_3$	[30]
78	2-羟基-7-甲基蒽醌	$C_{15}H_{10}O_3$	[21]
79	2,7-二羟基-3-甲基蒽醌	$C_{15}H_{10}O_4$	[21]
80	2-羟基-1,3-二甲氧基蒽醌	$C_{15}H_{12}O_5$	[11]
81	2-羟基-3-甲氧基-6-甲基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_4$	[30]
82	1,3-二甲氧基-2-羟基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_5$	[30]
83	1,7-二羟基-6-甲氧基-2-甲基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_5$	[31]
84	2,6-二羟基-1-甲氧基-3-甲基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_5$	[7]
85	2,6-二羟基-3-甲基-4-甲氧基蒽醌	$C_{16}H_{12}O_5$	[10]

表 5 白花蛇舌草中的甾体类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
86	豆甾醇	$C_{29}H_{48}O$	[28]
87	β-谷甾醇	$C_{29}H_{50}O$	[29]
88	β-谷甾醇-3-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{35}H_{60}O_6$	[32]
89	白果甾醇	$C_{29}H_{48}O$	[29]
90	豆甾-5,22-二烯-3-β-7-α-二醇	$C_{29}H_{48}O_2$	[29]
91	豆甾-5,22-二烯-3-β-7-β-二醇	$C_{29}H_{48}O_2$	[5]
92	3-羟基豆甾-5,22-二烯-7-酮	$C_{29}H_{46}O_2$	[33]
93	6-羟基豆甾-4,22-二烯-3-酮	$C_{29}H_{46}O_2$	[33]
94	菜油甾醇	$C_{28}H_{48}O$	[10]
95	甲基异茜草素	$C_{15}H_{10}O_4$	[10]

表 6 白花蛇舌草中的含酸化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
96	对甲氧基反式肉桂酸	$C_{10}H_{10}O_3$	[31]
97	香豆酸	$C_6H_4O_4$	[11]
98	3,4-二羟基苯甲酸	$C_7H_6O_4$	[8]
99	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	[31]
100	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	[8]
101	丁二酸	$C_4H_6O_4$	[31]

表 7 白花蛇舌草中的苯丙素和香豆素类化合物

序号	化合物	分子式	参考文献
102	秦皮甲素	$C_{15}H_{16}O_9$	[10]
103	东莨菪内酯	$C_{10}H_8O_4$	[5]
104	反式对羟基桂皮酸十八酯	$C_{27}H_{44}O_3$	[31]
105	7-羟基-6-甲氧基香豆素	$C_{10}H_8O_4$	[31]
106	7R,7R,8S,8S-(+)-新橄榄树脂素	$C_{20}H_{24}O_7$	[25]

2 药理作用

2.1 抗肿瘤

研究表明[28]白花蛇舌草中的黄酮类、萜类、多糖类以及蒽醌类化合物具有良好的抗肿瘤作用，是白花蛇舌草中重要的抗肿瘤活性成分。

2.1.1 *鼻咽癌* 龙远熊等[36]基于网络药理学与分子对接技术探讨白花蛇舌草治疗鼻咽癌的作用机制，白花蛇舌草可能通过关键化合物槲皮素、β-谷甾醇、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌，豆甾醇作用于 TP53、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A，VEGFA)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)等关键靶点，影响相关生物学过程与关键通路干预鼻咽癌的发生发展。

2.1.2 *消化系统肿瘤* 张子强等[37]研究发现，白花蛇舌草提取物可能通过磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylin-ositol-3-kinase，PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B，AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin，mTOR)信号通路激活而抑制肝癌术后感染大鼠促炎性因子表达，进而抑制感染，促进肝损伤修复。徐缘等[38]通过对半枝莲-白花蛇舌草治疗胃癌的作用机制的探讨，研究筛选出半枝莲-白花蛇舌草的 35 个有效成分和 64 个靶点有效成分，与其作用靶点形成互作网络，并调控关键信号通路来治疗胃癌。张其爱等[18]发现白花蛇舌草中的齐墩果酸和白桦脂酸对 SW480 和 HT-29 细胞的生长有一定的抑制作用，尤其是白桦脂酸在中高浓度时对肿瘤细胞的生长有显著抑制作用。

2.1.3 *肺癌* 罗悦等[39]研究发现，白花蛇舌草中总黄酮提取物能抑制肺癌细胞的生长，孙晓春等[40]从白花蛇舌草中提取总黄酮、总蒽醌提取物，发现两种提取物对肺癌细胞 A549 均具有抗肿瘤活性；郭洪梅等[41]研究发现，白花蛇舌草水提物对人肺癌细胞株 A549 和 PC-9 细胞具有显著的剂量依赖的增殖抑制，促进细胞凋亡。

2.1.4 *泌尿系统肿瘤* 周兴波等[42]通过研究白花蛇舌草提取物对人肾癌 780-O 细胞在体外增殖及凋亡的影响，发现不同浓度的白花蛇舌草提取物通过调节 PI3K/AKT 信号通路，均能够抑制肾癌细胞的增殖，且随着药物浓度的提升，抑制作用逐渐增强。南锡浩等[43-44]发现白花蛇舌草提取物通过干扰细胞分化、增殖以及凋亡的主要途径 Janus 激酶 2(recombinant Janus Kinase 2，JAK2)/信号转导和转录激活因子 3 通路(signal transducer and activator of transcription 3，STAT3)能够抑制人膀胱癌 T24 细胞株生长繁殖。冯懿赓等[45]发现白花蛇舌草提取物对人前列腺癌 DU145 细胞抑制率随着作用时间的延长和剂量的增加明显提高。

2.1.5 *神经系统肿瘤* 张焱等[46]发现一定浓度的白花蛇舌草处理后胶质瘤 U87 细胞凋亡率显著增加。其发挥作用的机制可能与白花蛇舌草干扰线粒体途径，能显著上调促凋亡蛋白酶切含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(cysteinyl aspartate specific proteinase-3，Caspase-3)、Bcl-2 关联 X 蛋白(recombinant bcl2 associated X protein，βax)基因的表达并降低抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2，βcl-2)/βax 比率有关，且白花蛇舌草中黄酮等抗肿瘤有效成分能通过血脑屏障，使得应用于胶质瘤临床治疗成为可能。

2.1.6 妇科肿瘤 姚博文等[47]研究发现白花蛇舌草总黄酮能明显抑制乳腺癌恶性行为,并通过蛋白激酶 B(prtein kinase B,AKT)/糖原合成酶激酶 3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK3β)/β-连环蛋白(beta catenin,β-catenin)通路明显降低其增殖活性和干性比例,促进其凋亡。王信林等[48]发现白花蛇舌草醇提物与半枝莲配伍能不同程度地抑制乳腺癌细胞株 MCF-7 细胞的增殖,且存在明显的剂量效应;王宇等[49]还发现白花蛇舌草提取物对人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖和凋亡都有抑制作用,且"量-效"关系显著。

2.2 抗炎

白花蛇舌草在临床上是清热解毒的良药,是一种现代常用的抗炎中药,不良反应小,临床上单用或者配伍使用治疗各种炎症疾病[50]。李曼等[50]研究了白花蛇舌草的水提液和醇提液,发现两者都具有抗炎镇痛作用。CHEN Y L 等[51]发现白花蛇舌草总黄酮可以通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)和核因子激活的 B 细胞的 κ-轻链增强(nuclear factor kappa-B,NF-κβ)的信号通路,显著抑制细胞炎性的 NO、TNF-α、IL-6 和 IL-1β 表达,增强巨噬细胞的吞噬作用。贾鹏等[52]通过实验表明白花蛇舌草可显著降低类风湿性关节炎大鼠的关节炎指数,刺激网状内皮细胞的吞噬能力,与对照组相比,白花蛇舌草各剂量组血清 TNF-α、IL-1β、前列腺素 E_2(prostaglandin E_2,PGE_2)水平明显降低,抑制核因子 κB 受体活化因子配体(Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand,RANKL)、破骨细胞抑制因子(osteoclastogenesis inhibitory factor,OPG)、RANKL/OPG 水平,从而达到治疗目的。

2.3 抗菌

李建志等[53]研究表明,白花蛇舌草中药液具有良好的抗菌作用。边才苗等[54]研究了白花蛇舌草不同提取物(沸水、70% 乙醇和 60% 丙酮)对金黄色葡萄球菌等的抑杀作用,结果显示白花蛇舌草不同提取物对 4 种菌均有明显的抑杀作用。曾俊等[55]经抑菌实验表明,白花蛇舌草醇提物以及纯化后的黄酮类化合物对枯草芽孢杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有明显的抑菌作用,且抑制作用也随着浓度的升高而增强。蒋丹等[56]采用琼脂板扩散法对白花蛇舌草的醇提物进行了大肠杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌的敏感性试验,结果对 3 种细菌表现出较强的抑菌活性。

2.4 抗氧化

白花蛇舌草具有抗氧化抗衰老的作用。江燕妮等[2]发现白花蛇舌草中的乙醇、丙酮、氯仿等成分均有较强的抗氧化作用,其中,丙酮的抗氧化作用是最强的,白花蛇舌草中的有效成分,可提高超氧化物歧化酶活力,促进氧自由基清除,抑制脂质过氧化,从而抵抗衰老而延长寿命。杨新周等[57]提取白花蛇舌草中的黄酮、多酚、多糖类物质,并利用 IC50 评价提取物抗氧化能力,结果表明白花蛇舌草中功能抗氧化活性组分主要为黄酮和多酚。聂利华等[58]用白花蛇舌草的醇提取物给正常小鼠灌胃,给药两周后发现小鼠体内血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、肝脏及脑组织的抗氧化酶 SOD、血清过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)及总抗氧化能力(total Antioxidant Capacity,T-AOC)活性均明显增强,血清、肝脏及脑组织中脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)均明显下降,说明白花蛇舌草醇提物能在一定程度上增强体内多种抗氧化酶活性,减少脂质过氧化的损伤程度,具有提高体内抗氧化活性的能力。

2.5 免疫调节

研究发现,白花蛇舌草中的活性成分能够增强患者的免疫力,具有免疫调节作用。王露瑶等[59]通过给小鼠注射白花蛇舌草注射液与正常对照组相比,荷瘤鼠细胞的免疫功能得到提高,β 细胞介导的体液免疫功能也得到增强,从而提升了荷瘤鼠的综合免疫功能。瞿俊勇等[60]通过建立免疫抑制模型作为对照,从小鼠脏器系数、血清溶血素、淋巴细胞增殖、自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)活性、细胞因子血清 IL-2、IL-6、TNF-α 含量等方面与给药白花蛇舌草组相比,实验结果表明白花蛇舌草多糖可显著提高免疫抑制小鼠的免疫功能。王雪等[61]发现白花蛇舌草总黄酮能够调节小鼠免疫细胞因子,维持 1 型辅助 T 细胞(T helper cell 1,Th1)/Th2(T helper cell 2,Th2)细胞平衡,改善机体免疫功能。张林超等[62]还发现,白花蛇舌草多糖可以通过增加免疫器官质量、提高小鼠淋巴细胞转化程度及增强小鼠 C-型凝集素(C-type Lectins,CTL)杀伤活性来促进荷瘤小鼠免疫功能的提高。

3 白花蛇舌草 Q-Marker 预测分析

质量标志物为刘昌孝院士于 2016 年提出的中药质控新概念,指存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制[63-64]。本文在 Q-Marker 概念的基础上对白花蛇舌草的 Q-Marker 进行分析,以期能够为建立白花蛇舌草科学完善的质量控制体系提供参考。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

耳草属主要分布于热带和亚热带地区,少数分布于温带。我国有耳草属植物 69 种(包括 7 个变种),主要分布于长江流域及其以南各省区,北部极少[65]。耳草属主要含有环烯醚萜类、黄酮类、醌类、生物碱类等多种化学成分,具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等药理作用,与中药材白花蛇舌草化学成分和药理作用相似[66]。现代药理学研究发现,白花蛇舌草中重要的活性物质包括环烯醚萜类化合物,黄酮类化合物和蒽醌类化合物[67]。研究发现[68],(E)-6-0-P 香豆酰鸡屎藤苷甲酯的含量最高,是白花蛇舌草的指标性化合物,具有较强的抗炎药理活性,且该研究建立了良好的测定该物质含量的方法学,能够更好地控制白花蛇舌草的质量。综上所述,可将(E)-6-0-P 香豆酰鸡屎藤苷甲酯作为白花蛇舌草 Q-Marker 的重要参考。

3.2 基于中药药性的 Q-Marker 预测分析

中药药性理论是研究中药性质、性能及其运用规律的理论,也是指导中医临床用药的理论体系[69]。白花蛇舌草味苦、甘,性寒,归心、肝、脾经,具有清热解毒、消痛散结、利尿除湿的功效。传统五味理论认为,苦味药能清泄发散火热、燥湿坚阴,甘味药能补益和中、缓急止痛[70]。现代药理研究表明,苦味药中多含有苷类、蒽醌、黄酮等成分[71]。李锡岭等[72]认为甘味药具备补阴育阳、益气生血、缓急舒筋、缓和药力、调和诸药、淡

渗利湿等功效。中药临床药理研究表明[73-75]，寒凉性药物主要抑制机体能量和物质代谢，具有抗细菌、抗真菌作用，白花蛇舌草中含有的化学成分以苷类、萜类、黄酮类居多。综上所述，黄酮类、萜类、甾体类、糖类化合物可作为白花蛇舌草 Q-Marker 的重要参考。

3.3 基于新药效的 Q-Marker 预测分析

现代中医药研究的核心内容之一是中药药效物质[76]，中药的药效在一定程度上决定了中药的质量。现代研究表明[77]，白花蛇舌草具有广泛的抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用。HE J Y 等[78]通过研究发现，白花蛇舌草中的车叶草苷酸和车叶草苷可能通过调控抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路的相关蛋白而具有显著的抗炎活性。张其爱等[18]研究发现，化合物齐墩果酸和白桦脂酸对 SW480 和 HT-29 细胞的生长有一定抑制作用，尤其是白桦脂酸在中高浓度时对肿瘤细胞的生长有显著抑制作用。综上所述，车叶草苷酸、车叶草苷、齐墩果酸、白桦脂酸等成分可以考虑作为白花蛇舌草的 Q-Maker。

3.4 基于化学成分溯源性的 Q-Marker 预测分析

入血成分及代谢产物是中药最终发挥作用的“效应成分”，能够更好地阐明中药药效物质基础及作用机制，是质量标志物确定的重要依据[79]。王淑等[80]采用超高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱(ultra performance iquid chromatography-quadrupole-time of flight-Mass Spectrometry，UPLC-Q-TOF-MS)技术的血清代谢组学方法对结肠炎相关结肠癌小鼠血清进行分析，得到 11 条潜在靶标代谢通路和 11 种潜在生物标志物，其中涉及能量代谢的潜在生物标志物为烟酰胺、肌酸；涉及脂类代谢的潜在生物标志物为亚油酸、花生四烯酸、白三烯 A4 和 α-亚麻酸；涉及氨基酸代谢的潜在生物标志物为 L-酪氨酸、甘氨酸、瓜氨酸；涉及糖代谢的潜在生物标志物为肌肉肌醇。王钰等[81]采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析大鼠灌胃白花蛇舌草代谢产物，明确了 E-6-O-对香豆酰鸡屎藤苷甲酯的体内代谢过程及代谢衍生物。综上所述，烟酰胺、肌酸、亚油酸、花生四烯酸、白三烯 A4 和 α-亚麻酸、L-酪氨酸、甘氨酸、瓜氨酸、肌肉肌醇和(E)-6-O-对香豆酰鸡屎藤苷甲酯具有溯源性，可作为白花蛇舌草潜在的 Q-Marker 依据。

3.5 基于不同产地和采收时期的 Q-Marker 预测分析

中药材的产地和采收时期与其成分含量密切相关，是中药质量控制的关键环节[82]。丁建兰等[83]选取河南、四川、湖南、江西等不同产地的白花蛇舌草，采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography，HPLC)测定不同产地的白花蛇舌草中的去乙酰车叶草酸甲酯的含量，发现不同产地间的测量结果存在显著差异，其中四川地区的含量最高，河南、湖南含量较低，江西地区的含量最低。刘红等[84]采用 HPLC 方法对不同产地白花蛇舌草药材中东莨菪亭和耳草酮 β 含量进行测定，结果发现不同产地的白花蛇舌草中东莨菪亭和耳草酮 β 的含量有较大的差异，江西产白花蛇舌草药材中东莨菪亭和耳草酮 β 含量均高于其他产地，其次为湖北、安徽，广西产含量最低。吴燕等[85]也采用 HPLC 的方法测定不同产地白花蛇舌草中齐墩果酸的含量，结果发现江西产白花蛇舌草中齐墩果酸含量最高，河南产的含量最低。朱缨等[86]于 2009 年 6 月—10 月定期采收药植园内的白花蛇舌草，用 HPLC 法对其槲皮素的含量进行测定，结果显示，在其生长期内槲皮素含量先逐步增多，在 9 月份含量最高，10 月份含量相较于 9 月有所下降，在开花-结果中期含量比较高，这时候药材的产量也较大，10 月后药材逐渐枯萎，产量下降。综合上述变化，建议白花蛇舌草的最佳采收期为 8—9 月。综上所述，可将去乙酰车叶草酸甲酯、齐墩果酸、熊果酸、东莨菪亭和耳草酮 β 等作为白花蛇舌草的 Q-Marker 筛选的重要对象。

3.6 基于复方配伍的 Q-Marker 预测分析

中药复方由多种中药组合而成，每种中药具有不同的药性和功效。不同中药之间存在协同或相互促进的作用，通过复方配伍，可综合运用多种中药的优点，以达到更全面、更具有针对性的治疗手段，从而增强疗效，提高治疗效果[87]。在 Q-Marker 研究中，配伍环境占有非常重要的地位，是质量研究回归到中医药理论的必要条件[88]。白花蛇舌草-威灵仙药对具有抗癌作用，其治疗癌症的作用的物质基础与槲皮素、阿魏酸、恩贝林这 3 种活性成分密切相关，其机制可能与通过调节 PI3K-AKT 信号通路作用于癌症疾病的靶点，达到治疗癌症的目的[89]。白花蛇舌草-半枝莲药对已被广泛应用于乳腺癌[90]、结肠癌[91]、胶质瘤[92]、胃癌[93]、胰腺癌[94]等癌症的治疗研究，显示较好的抗肿瘤活性，网络药理学研究发现，白花蛇舌草-半枝莲药对具有槲皮素、鼠李素和两种黄酮类化合物 4 种重要的活性成分，槲皮素通过调节癌细胞细胞内活性氧(reactive oxygen species，ROS)[95]、PI3K/AKT[96]、MAPK/细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases，ERK1/2)[97]、NF-κB[95]途径发挥其对前列腺癌的抗癌作用，除此之外，其中的鼠李素通过抑制 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells，HUVECs)中血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2)及其下游信号调节因子的磷酸化，从而在体内和体外直接抑制乳腺癌细胞 MDA-Mβ-231 的增殖[98]。而分子对接结果显示，白花蛇舌草和半枝莲药对的活性成分槲皮素和鼠李素与多个细胞凋亡相关核心靶基因如 ESR1、CCND1 和 SRC 成功对接，可作用于前列腺癌的多条信号通路，从而抑制前列腺癌的发生发展[99]。赵海含等[100]基于网络药理学研究发现，白花蛇舌草-半枝莲-卵巢癌共同靶点 109 个，且槲皮素、木犀草素、β-谷甾醇为主要有效成分，都能诱导卵巢癌细胞凋亡，从而起到治疗作用。综上所述，可将槲皮素、鼠李素、木犀草素、阿魏酸、恩贝林等化合物作为白花蛇舌草潜在的 Q-Marker。

3.7 基于化学成分可测性的 Q-Marker 预测分析

化学成分可测性是建立中药质量评价体系的必要前提和核心环节[101]。周冰等[102]利用气相色谱质谱法(gaschromatography-mass spectrometry，GC-MS)分析了白花蛇舌草中的脂溶性化学成分，结果分离出了 50 个化学组分峰，并鉴定出十六烷酸、角鲨烯、顺式-异油酸、亚油酸等 40 个化学成分。周艳红等[103]用 HPLC 法测定了 3 批白花蛇舌草中熊果酸、异熊果酸和对香豆酸的含量，发现 3 批样品中各化学成分的含量有所差异，且不同批次含有的最多化学成分亦不同。王勇等[104]用 HPLC 法测定了 8 批白花蛇舌草中东莨菪内酯和槲皮素的含

量,发现 8 批样品中两者的含量均有所不同,湖北批次东莨菪内酯含量最高,而广东批次的槲皮素含量最高。王信等[105]建立了 15 批白花蛇舌草药材指纹图谱,共确认 18 个共有峰,通过高效液相色谱与电喷雾四极杆飞行时间质谱仪串联技术(high performance liquid chromatography – electrospray ionization – quadrupole – time of fly – mass spectrometry,HPLC – ESI – Q – TOF – MS)初步鉴定了 12 个色谱峰,并基于鉴定出的化合物运用网络药理学从有效性角度对其进行分析,发现(E)/(Z) – 6 – O – 香豆酰鸡屎藤次苷甲酯、槲皮素 – 3 – O – [2 – O – (6 – O – E – 阿魏酰基) – β – D – 吡喃葡糖苷] – β – D – 吡喃半乳糖苷、(E)/(Z) – 6 – O – 阿魏酰鸡屎藤次苷甲酯成分可作为白花蛇舌草潜在的 Q – Marker。综上所述,可将熊果酸、异熊果酸、对香豆酸、槲皮素、东莨菪内酯等成分作为白花蛇舌草 Q – Marker 的参考依据。

4 讨论

白花蛇舌草作为我国传统中药,历史悠久,资源丰富,药理作用广泛,应用前景广阔。然而最新版中国药典并没有收载白花蛇舌草,地方标准只有简单的性状、理化鉴别等,亟待建立一个全面、系统有效的白花蛇舌草整体控制质量方法。

现代药理研究表明,白花蛇舌草具有广泛的药理活性,目前白花蛇舌草被证实具有多种抗肿瘤作用,但主要是体外研究,较少延伸至体内及临床研究,还需深入研究完善其抗肿瘤作用机制。同时,白花蛇舌草还有抗炎、抗病毒、调节免疫等多种作用,现研究仅对其有效性进行评价,作用机制研究相对不足,可结合液质联用等相关现代分析技术、网络药理学和分子对接技术等对其机制进行深入系统的研究。此外,白花蛇舌草中的多糖及铁、锰等微量元素的药理作用有待深入研究。

本文在刘昌孝院士提出的 Q – Marker 理论的指导下,通过对白花蛇舌草化学成分和药理作用进行总结,并将可以视为白花蛇舌草质量标志物的成分从植物亲缘学及化学成分特有性、传统药性和新的药效、化学成分溯源性、不同产地和采收时期、复方配伍和化学成分可测性等方面进行了系统的文献分析和总结,最终推测(E) – 6 – 0 – P 香豆酰鸡屎藤苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、齐墩果酸、白桦脂酸、熊果酸等萜类化合物,槲皮素、鼠李素、木犀草素等黄酮类化合物,以及甾醇类、多糖类等成分作为白花蛇舌草的候选 Q – Marker,为建立系统科学的白花蛇舌草的质量控制体系提供参考依据。总结还发现不同产地和采收时期的预测以及化学成分溯源性的预测最有应用价值。不同产地和采收时期的标志物的预测,可以为白花蛇舌草更高质量地种植采收提供依据,能够提高白花蛇舌草的药用质量;化学成分溯源性的质量标志物的预测可以为白花蛇舌草的临床用药提供指导依据,提高白花蛇舌草的临床药效。为保障白花蛇舌草的用药安全及临床疗效,建议后期对以上提出的候选成分进行深入研究,确定白花蛇舌草的有效化学成分及药理作用机制。

参考文献

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典 – 上册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977:1489.
[2] 江燕妮. 白花蛇舌草的活性成分及药理作用的研究进展[J]. 名医, 2019(3): 235.
[3] 韦胤寰. 白花蛇舌草研究进展[J]. 山西中医, 2018, 34(12): 53 – 56.
[4] 孙旭, 李早慧, 王翕, 等. 白花蛇舌草的研究进展[J]. 甘肃科技, 2016, 32(15): 143 – 144.
[5] 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.
[6] 张丽, 刘海霞, 牟晓红, 等. 白花蛇舌草乙酸乙酯部位的化学成分研究[J]. 甘肃高师学报, 2023, 28(2): 16 – 19.
[7] 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(7):590 – 593.
[8] 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.
[9] 杨亚滨, 杨雪琼, 丁中涛. 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, 212.
[10] 黄卫华, 李友宾, 蒋建勤. 白花蛇舌草化学成分研究(Ⅱ)[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 712 – 714.
[11] 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 – 819.
[12] 张海娟. 白花蛇舌草和虎杖的化学成分研究[D]. 昆明: 云南师范大学, 2004.
[13] 丁小媛. 白花蛇舌草等中药有效成分的分离与分析[D]. 聊城: 聊城大学, 2015.
[14] 丁博. 白花蛇舌草化学成分研究[D]. 广州: 暨南大学, 2010.
[15] KIM Y, PARK E J, KIM J, et al. Neuroprotective constituents from *Hedyotis* diffusa[J]. J Nat Prod, 2001, 64(1): 75 – 78.
[16] 任风芝, 刘刚叁, 张丽, 等. 白花蛇舌草黄酮类化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(7): 502 – 504.
[17] 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.
[18] 张其爱, 杨佳彬, 林冠丽, 等. 白花蛇舌草化学成分及其抗结肠癌活性初探[J]. 中国药业, 2023, 32(10): 46 – 49.
[19] 曾永长, 梁少瑜, 吴俊洪, 等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1768 – 1772.
[20] 张创峰, 杨友亮, 刘普, 等. 白花蛇舌草化学成分和药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(4): 379 – 382.
[21] 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.
[22] 康兴东. 白花蛇舌草的化学成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
[23] 方岩雄, 张永成, 陈敏敏, 等. 抗肿瘤药物白花蛇舌草及其活性成分[J]. 中成药, 2004, 26(7): 577 – 579.
[24] LIANG Z T, HE M F, 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.
[25] 马河, 李方丽, 王芳, 等. 白花蛇舌草化学成分研究[J]. 中药材, 2016, 39(1): 98 – 102.
[26] 张永勇, 罗佳波. 白花蛇舌草化学成分研究[J]. 中药材, 2008, 31(4): 522 – 524.
[27] ZHANG Y Y, CHEN Y, FAN C L, et al. Two new iridoid glucosides from *Hedyotis* diffusa[J]. Fitoterapia, 2010, 81(6): 515 – 517.

[28] 王婷，梁艳妮，侯宝龙，等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发，2022，34(8)：1281－1288，1300.
[29] 于亮，杨帅，黄祝刚，等. 白花蛇舌草的化学成分研究[J]. 热带亚热带植物学报，2023，31(1)：147－152.
[30] 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.
[31] 黄卫华，李友宾，蒋建勤. 白花蛇舌草化学成分研究[J]. 中国中药杂志，2008，33(5)：524－526.
[32] 逄亚楠，国锦，闫辉，等. 半枝莲与白花蛇舌草及其药对石油醚部位成分分析及其抗子宫内膜癌细胞活性研究[J]. 中药材，2016，39(4)：789－794.
[33] 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.
[34] 宝炉丹，徐国防，马郑，等. 柱前衍生化 HPLC 分析白花蛇舌草多糖中单糖组成[J]. 中成药，2008，30(3)：406－408.
[35] 卑占宇，罗晓冰，李银保，等. 微波消解样品－火焰原子吸收光谱法测定白花蛇舌草中微量元素[J]. 理化检验－化学分册，2009，45(2)：141－143.
[36] 龙远雄，徐寅，邓桂明. 基于网络药理学与分子对接技术探讨白花蛇舌草治疗鼻咽癌的作用机制[J]. 中南医学科学杂志，2022，50(5)：647－651.
[37] 张子强，罗刚，黄子锋，等. 白花蛇舌草提取物对肝癌术后感染大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控作用[J]. 中华医院感染学杂志，2024，34(5)：733－737.
[38] 徐缘，丁然，骞珊娜，等. 基于分子网络的半枝莲－白花蛇舌草治疗胃癌的多尺度作用机制研究[J]. 云南中医学院学报，2021，44(4)：52－61.
[39] 罗悦，雒洪伟，姜星，等. 基于转录组学探讨白花蛇舌草总黄酮抗肺癌 A549 细胞生长机制[J]. 药学研究，2023，42(11)：857－864.
[40] 孙晓春，郭佳宸，孙琛，等. 桔梗、白花蛇舌草不同组分对人肺癌细胞 A549 的抑制作用[J]. 中国农学通报，2019，35(1)：144－148.
[41] 郭洪梅，赵丹，曹琳，等. 白花蛇舌草水提物通过抑制 MAPK 通路致肺癌细胞的凋亡[J]. 药学与临床研究，2019，27(1)：5－9.
[42] 周兴波，李慕刚，蒋峰，等. 白花蛇舌草对人肾癌 780－0 细胞体外增殖及凋亡的影响[J]. 四川中医，2021，39(11)：57－61.
[43] 南锡浩，于峰，田河，等. 白花蛇舌草对膀胱癌 EJ 细胞株的增殖抑制作用及其机制[J]. 中外医疗，2018，37(1)：1－3.
[44] 南锡浩，于峰，田河，等. 白花蛇舌草通过 JAK2/STAT3 通路途径诱导膀胱癌 T24 细胞凋亡机制[J]. 中国处方药，2018，16(3)：31－32.
[45] 冯懿赓，曹宏文，陈磊，等. 白花蛇舌草对人前列腺癌 DU145 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中医学报，2017，32(6)：914－917.
[46] 张焱，祝新根，程祖珏，等. 白花蛇舌草诱导人胶质瘤细胞凋亡的作用及机制[J]. 中华实验外科杂志，2012，29(11)：2222－2224.
[47] 姚博文，李亚昭，李静宇，等. 白花蛇舌草总黄酮对乳腺癌 MDA－MB－231 细胞系增殖、凋亡及干性的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2023，44(6)：880－885.
[48] 王信林，宋歌，王艳新，等. 白花蛇舌草与半枝莲配伍对乳腺癌细胞 MCF－7 增殖的影响[J]. 泰山医学院学报，2019，40(1)：31－33.
[49] 王宇，宋舟，康爱文，等. 白花蛇舌草提取物对乳腺癌 MCF－7 细胞增殖和凋亡影响的实验研究[J]. 现代生物医学进展，2018，18(16)：3007－3011.
[50] 李曼，张露蓉. 中药白花蛇舌草抗炎作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2021，23(10)：164－167.
[51] CHEN Y L，LIN Y Y，LI Y C，et al. Total flavonoids of *Hedyotis diffusa* Willd inhibit inflammatory responses in LPS－activated macrophages *via* suppression of the NF－κB and MAPK signaling pathways[J]. Exp Ther Med，2016，11(3)：1116－1122.
[52] 贾鹏，刘未，刘生，等. 白花蛇舌草对Ⅱ型胶原蛋白诱导的大鼠类风湿性关节炎的治疗作用[J]. 中国应用生理学杂志，2018，34(6)：558－561.
[53] 李建志，杨丽珍，刘文丽，等. 7 种中草药抗菌作用实验研究[J]. 黑龙江医药，2010，23(1)：107－108.
[54] 边才苗. 白花蛇舌草提取物的抑菌作用研究[J]. 时珍国医国药，2005，16(10)：991－992.
[55] 曾俊，徐俊钰，熊芮，等. 白花蛇舌草黄酮类化合物的提取及抑菌作用[J]. 重庆师范大学学报(自然科学版)，2021，38(2)：97－104.
[56] 蒋丹，王关林. 22 种中草药抑菌活性的研究[J]. 辽宁高职学报，2003，5(4)：140－141，146.
[57] 杨新周，田孟华，杨子仙，等. 白花蛇舌草中黄酮、多酚、多糖提取工艺及抗氧化研究[J]. 化学研究与应用，2019，31(1)：22－30.
[58] 聂利华，廖鹏，刘亚群. 白花蛇舌草醇提物抗氧化活性的研究[J]. 中南药学，2017，15(1)：44－47.
[59] 王露瑶，梁凌玲，莫小强，等. 白花蛇舌草注射液抗肿瘤和免疫调节作用实验分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2017，17(21)：1－2.
[60] 瞿俊勇，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.
[61] 王雪，凌佳音，翟勇聪，等. 白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2021，37(19)：2627－2630.
[62] 张林超. 白花蛇舌草多糖对肾癌荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节作用的影响[J]. 中成药，2021，43(3)：765－769.
[63] 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.
[64] 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.
[65] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志－第 71 卷，第 1 分册－第 1 分册被子植物门双子叶植物纲茜草科 1[M]. 北京：科学出版社，1999：432.
[66] 杨元，姜艳艳，石任兵. 耳草属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 天然产物研究与开发，2014，26(7)：1145－1153.
[67] 浦飞飞，陈凤霞，夏平. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分和作用机制的研究进展[J]. 癌症进展，2019，17(17)：1985－1988，1996.
[68] 曾光尧，谭健兵，吴孔松，等. 白花蛇舌草 2 种主要香豆酸类

化学成分的含量测定[J]. 中南药学, 2007, 5(5): 470 - 472.
[69] 李佳珊, 杜寒倩, 徐盼瑜, 等. 基于药性组合的雌激素样作用中药"性 - 效 - 理 - 病"关系研究[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6753 - 6762.
[70] 李艺博, 张晶新, 李腾腾, 等. 五味理论的现代医学研究[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1417 - 1420.
[71] 卢方晋, 丁丽琴, 曹世杰, 等. 调节糖脂代谢的苦味中药的化学及生物学研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3834 - 3840.
[72] 李锡岭, 温雅, 张思超.《温病条辨》甘味药运用规律探讨[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(2): 187 - 193.
[73] 綦秀丽. 基于中药临床药理的药性理论分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(84): 16628 - 16629.
[74] 寇仁博, 郭玫, 郭亚菲, 等. 中药药性化学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(3): 142 - 146.
[75] 史红专, 严晓芦, 郭巧生, 等. 中药寒热药性与其基原植物生境光照条件相关性分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2032 - 2037.
[76] 武雨含, 李敏, 刘豪, 等. 中药药效物质辨析技术: 现状与未来[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 943 - 956.
[77] 侯山岭. 中药白花蛇舌草化学成分及药理活性研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(6): 140 - 141.
[78] HE J Y, LU X Y, WEI T, et al. Asperuloside and asperulosidic acid exert an anti - inflammatory effect *via* suppression of the NF - κB and MAPK signaling pathways in LPS - induced RAW 264.7 macrophages[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): 2027.
[79] 祁昱彤, 张淼, 刘建勋, 等. 中药地黄的现代研究进展及其质量标志物(Q - marker)预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(12): 176 - 184.
[80] 王淑, 王信, 孙萍, 等. 基于 UPLC - Q - TOF - MS 技术的白花蛇舌草干预结肠炎相关结肠癌小鼠血清代谢组学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 94 - 104.
[81] 王钰, 李中峰, 王碧柠, 等. 基于 UPLC - MS 的白花蛇舌草化学成分大鼠体内代谢产物研究[J]. 首都师范大学学报(自然科学版), 2014, 35(1): 15 - 18, 24.
[82] 刘新月, 陈乐乐, 孙鹏, 等. 白鲜皮化学成分、药理作用和毒性研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(8): 799 - 805.
[83] 丁建兰, 黄宁, 赵超, 等. 高效液相色谱法测定不同产地白花蛇舌草中去乙酰车叶草酸甲酯的含量[J]. 食品与药品, 2021, 23(1): 55 - 57.
[84] 刘红. 不同产地白花蛇舌草中东莨菪亭和耳草酮 B 的含量分析比较[J]. 中国医药指南, 2016, 14(20): 40 - 41.
[85] 吴燕. 高效液相色谱法测定不同产地白花蛇舌草中齐墩果酸的含量[J]. 海峡药学, 2016, 28(5): 58 - 59.
[86] 朱缨, 王琳, 宋广大, 等. 白花蛇舌草不同生长时期槲皮素的含量差异研究[J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 83 - 85.
[87] 杨蒙恩, 李彦冉, 葛君玺, 等. 金钱草的质量控制现状及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(10): 112 - 117.
[88] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 187 - 196.
[89] 常冠坤, 王继丰, 于爽, 等. 威灵仙 - 白花蛇舌草药对抗癌作用机制研究[J]. 牡丹江师范学院学报(自然科学版), 2023(3): 41 - 47, 52.
[90] 杜江洋, 徐元, 王楠, 等. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对组分诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 99 - 107.
[91] 包萨如拉, 安桂凤, 萨如拉, 等. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对组分对结肠腺癌 Lovo 细胞生物学行为的影响[J]. 天津医药, 2020, 48(10): 925 - 930.
[92] 韩春辉. 白花蛇舌草、半枝莲及其药对提取物对人胶质瘤细胞迁移侵袭的影响及作用机制研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
[93] 刘豪杰, 陈雪蕾, 包萨如拉. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对乙酸乙酯组分对胃癌 SGC - 7901 细胞周期的影响[J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2198 - 2204.
[94] 刘晓卉, 詹盛, 林秀坤, 等. 白花蛇舌草、半枝莲及其药对配伍对人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞葡萄糖摄取能力及乳酸水平的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 890 - 895.
[95] WARD A B, MIR H, KAPUR N, et al. Quercetin inhibits prostate cancer by attenuating cell survival and inhibiting anti - apoptotic pathways[J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 108.
[96] LU X X, YANG F Y, CHEN D X, et al. Quercetin reverses docetaxel resistance in prostate cancer *via* androgen receptor and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(7): 1121 - 1134.
[97] ERDOGAN S, TURKEKUL K, DIBIRDIK I, et al. Midkine downregulation increases the efficacy of quercetin on prostate cancer stem cell survival and migration through PI3K/AKT and MAPK/ERK pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 107: 793 - 805.
[98] YU Y, CAI W, PEI C G, et al. Rhamnazin, a novel inhibitor of VEGFR2 signaling with potent antiangiogenic activity and antitumor efficacy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 458(4): 913 - 919.
[99] 白娟, 洪术霞. 基于网络药理学和分子对接研究"白花蛇舌草 - 半枝莲"药对治疗前列腺癌的作用机制[J]. 广东化工, 2023, 50(16): 40 - 44.
[100] 赵海含, 窦丹彬, 张新. 基于网络药理学探讨"白花蛇舌草 - 半枝莲"活性成分治疗卵巢癌机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 215 - 220.
[101] 李星辰, 尹丽燕, 蔡红, 等. 温郁金化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(20): 5419 - 5437.
[102] 周冰, 朱彬毓, 王鹏程, 等. 白花蛇舌草中脂溶性化学成分的 GC - MS 分析研究[J]. 中药材, 2020, 43(12): 2954 - 2958.
[103] 周燕红, 徐建兰, 赵叶. HPLC 同时测定白花蛇舌草中熊果酸、异熊果酸和对香豆酸的含量[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(8): 1045 - 1048.
[104] 王勇, 杨秀荣, 张丽, 等. HPLC 法同时测定白花蛇舌草中槲皮素和东莨菪内酯的含量[J]. 中国药师, 2019, 22(9): 1761 - 1763.
[105] 王信, 李莉, 张瑞, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的白花蛇舌草质量标志物预测分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(16): 1633 - 1641.