

· 综述 ·

壮族药白鹤灵芝萘醌类化学成分及其药理作用研究进展

蒙田秀¹, 杨力龙², 龚志强^{1*}, 梁芳¹, 唐文均¹

(1. 广西中医药大学赛恩斯新医药学院, 南宁 530222;

2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 白鹤灵芝为爵床科白鹤灵芝属植物白鹤灵芝 *Rhinacanthus nasutus* 的干燥全草, 作为广西少数民族地区常用的壮药已经有千余年的用药历史, 主要用于清热解毒、润肺、降火、杀虫、止痒、平喘祛痰等。现代药理学研究表明白鹤灵芝具有抑菌、抗病毒、免疫调节、抗肿瘤等多种生物活性, 具有较高的应用价值。国内外学者从白鹤灵芝中共分离了多种化合物, 主要包括白鹤灵芝醌类化合物 20 个, 还包括有机酸、木脂素、生物碱等结构类型化合物, 其中白鹤灵芝醌类化合物具有多种生物活性。目前为止, 还没有关于白鹤灵芝醌类化学成分及其药理作用的全面系统研究报道, 笔者通过查阅、整理国内外近年来有关白鹤灵芝的文献资料, 对白鹤灵芝中提取分离的萘醌类化学成分进行梳理和分析, 并对其中萘醌类化合物的药理活性进行综述, 发现白鹤灵芝及其萘醌类化合物对肿瘤、糖尿病、非酒精性脂肪肝等均有良好的药物开发潜力, 可为后续阐明壮药白鹤灵芝药用的药效物质基础和深度利用民族药资源提供重参考依据。

[关键词] 白鹤灵芝; 萘醌类; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R284.1; R917; R289; R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)10-0213-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200712

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20191221.1204.001.html>

[网络出版时间] 2019-12-23 11:08

Naphthoquinones from *Rhinacanthus nasutus* and Their Pharmacological Activities

MENG Tian-xiu¹, YANG Li-long², GONG Zhi-qiang^{1*}, LIANG Fang¹, TANG Wen-jun¹

(1. Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China;

2. First Affiliated Hospital of Guangxi of University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

[Abstract] *Rhinacanthus nasutus* is the shrubs of Acanthacea of *Rhinacanthus nasutus*. It has been used as traditional Zhuang medicine for thousands of years, with antipyretic and alexipharmic, antibacterial and anti-inflammatory, antiasthmatic and expectorant effects. Modern pharmacological studies have shown that *R. nasutus* has been used for treatment of various diseases, including pneumonia, gastritis and hepatitis. In addition, naphthoquinone esters isolated from this plant exhibits antitumor, antiviral, antifungal, and immunomodulatory activities, with a high application value. Scholars at home and abroad have isolated a variety of compounds from *R. nasutus*, including 20 naphthoquinones, organic acids, lignans, alkaloids and other structural types of components. Among them, naphthoquinones have a variety of biological activities. Up to now, there are no systematic and comprehensive report on the chemical constituents and pharmacological effects of naphthoquinones. In this review, we summarized the chemical constituents of naphthoquinones with pharmacological activity, finding that *R. nasutus* and naphthoquinones have a great potential to be developed as a traditional Chinese medicine for tumors, diabetes, nonalcoholic fatty liver, which can provide an important scientific basis for defining the

[收稿日期] 2019-06-06(014)

[基金项目] 广西自然科学基金项目(2018GXNSFBA281033);广西中医药大学自然科学基金项目(2016MS001);2016年度院级大学生科研训练项目(2016DXS002)

[第一作者] 蒙田秀, 硕士, 讲师, 从事天然药物药效学研究, E-mail:497005285@qq.com

[通信作者] * 龚志强, 副教授, 从事天然药物成分研究, 新药与开发研究, E-mail:gong150645259@126.com

pharmacodynamic basis of the pharmacological activities and a reference for further research and comprehensive utilization of Zhuang medicine of *Rhinacanthus nasutus*.

[Key words] *Rhinacanthus nasutus*; naphthoquinones; pharmacological activities; research progress

白鹤灵芝为爵床科白鹤灵芝属植物白鹤灵芝 *Rhinacanthus nasutus* 的干燥枝、叶,别名癩草^[1],因其功效有如灵芝,又花白色,唇型,生在叶腋或枝顶,形成群展飞翔的白鹤,故名白鹤灵芝^[2]。主产于广西、贵州、云南等地深山,是苗、壮族秘传的珍贵药材,壮族药名 Go'gyak(棵绛)^[3],具有清热毒药,清热疏肝、杀虫止痒、收敛止血等功效,壮、瑶族山民用于治疗能哈能累(湿疹),痲(疥癬),额哈(毒蛇咬伤)等。台湾地区用于老年性高血压病、糖尿病、动脉硬化、失眠、便秘以及妇女生理期调节等也有显著疗效^[4]。

白鹤灵芝中化学成分复杂,主要含有萘醌及其苷类、香豆素类^[5]、木脂素^[6]、挥发性成分^[7],三萜皂苷和羧酸类^[8]。萘醌类化合物是从白鹤灵芝醇提取物中分离得到的主要活性成分,化学结构以胡桃醌酯类衍生物及其甲氧基衍生物为主;醌类化合物具有广泛的药理活性,包括抗炎、抑菌、抗病毒、抗肿瘤

等活性,其中较为显著的是其抗肿瘤活性。笔者以“*Rhinacanthus nasutus*”“Rhinacanthin”“Biological activities”等为关键词,在 CNKI,万方,PubMed,Web of Science,Sci Finder 等数据库中组合查询 1977 年 8 月—2019 年 5 月发表的相关文献,结果,共检索到相关文献 108 篇,其中白鹤灵芝醇提取物、萘醌类化合物、总萘醌富集物(RRE)及相关药理活性报道有效文献 54 篇,据此对白鹤灵芝中有较强生物活性的萘醌类化合物及其药理活性进行综述,为阐明白鹤灵芝的药效物质基础提供重要的科学依据,同时为相关新药的研发提供参考。

1 萘醌类化合物

目前,已从白鹤灵芝中分离鉴定出包括 rhinacanthin-A ~ V 及 rhinacanthone 共 20 个萘醌类化合物^[9-14],其中主要为 α -(1,4) 萘醌 19 个,和 β -(1,2) 萘醌 1 个,见表 1,化合物结构式见图 1。

表 1 白鹤灵芝中萘醌型化合物

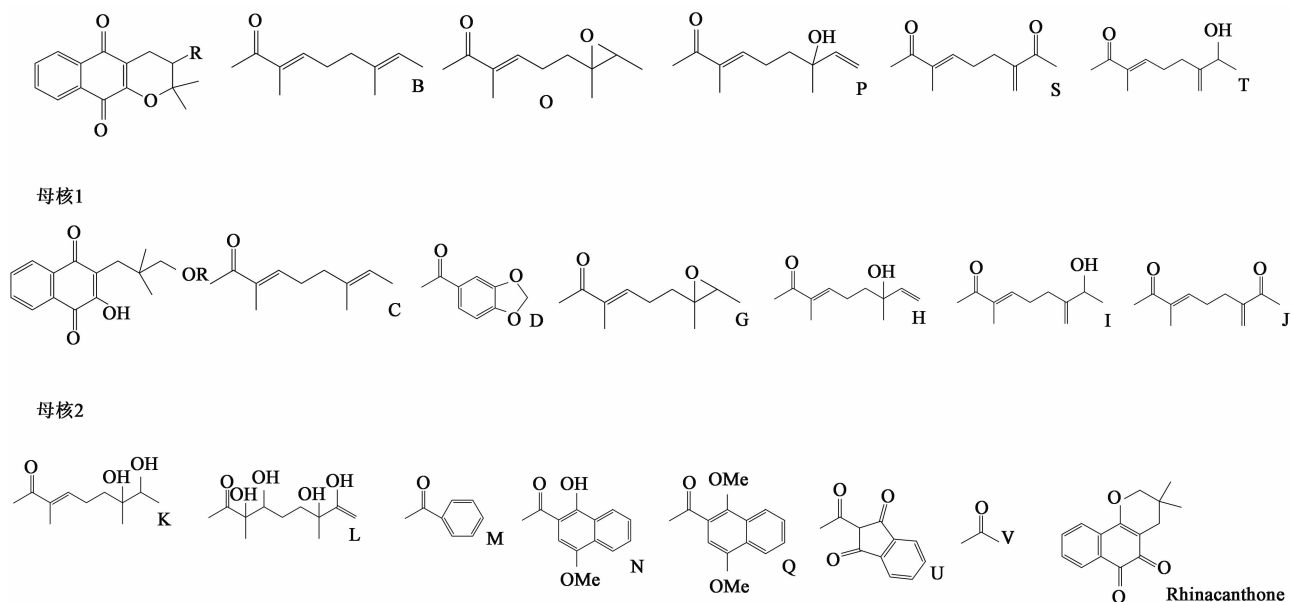
Table 1 Naphthoquinone compounds from *Rhinacanthus nasutus*

No.	化合物名称	来源部位	文献	No.	化合物名称	来源部位	文献
1	白鹤灵芝醌 A rhinacanthin-A	地上全草	[9]	11	白鹤灵芝醌 M rhinacanthin-M	根茎	[12]
2	白鹤灵芝醌 B rhinacanthin-B	地上全草		12	白鹤灵芝醌 N rhinacanthin-N	根茎	
3	白鹤灵芝醌 C rhinacanthin-C	地上茎	[10]	13	白鹤灵芝醌 O rhinacanthin-O	根茎	
4	白鹤灵芝醌 D rhinacanthin-D	地上茎		14	白鹤灵芝醌 P rhinacanthin-P	根茎	
5	白鹤灵芝醌 G rhinacanthin-G	根茎	[11]	15	白鹤灵芝醌 Q rhinacanthin-Q	根茎	
6	白鹤灵芝醌 H rhinacanthin-H	根茎		16	rhinacanthone	地上茎	[13]
7	白鹤灵芝醌 I rhinacanthin-I	根茎	[12]	17	白鹤灵芝醌 S rhinacanthin-S	叶	[14]
8	白鹤灵芝醌 J rhinacanthin-J	根茎		18	白鹤灵芝醌 T rhinacanthin-T	叶	
9	白鹤灵芝醌 K rhinacanthin-K	根茎		19	白鹤灵芝醌 U rhinacanthin-U	叶	
10	白鹤灵芝醌 L rhinacanthin-L	根茎		20	白鹤灵芝醌 V rhinacanthin-V	叶	

2 萘醌类化合物的药理活性

白鹤灵芝在民间有着广泛的应用,民间常用于治疗肺结核早期^[15]、体癩、湿疹、阴囊湿疹、跌打损伤、骨折等。笔者项目组前期药理活性研究表明白鹤灵芝主要具有收缩子宫平滑肌^[16]、抗高血脂^[17-18]、止血凉血^[19]、抗肿瘤、抗真菌、细胞增殖抑制、炎症诱导等作用。随着科技的进步和药理研究的深入,白鹤灵芝有效活性部位主要为白鹤灵芝甲

醇、乙醇提取物,及从中提取分离的总萘醌富集物(RRE)和其单体萘醌化合物,其作为药用活性部位的药理作用也逐渐被挖掘出来。笔者整理国内外白鹤灵芝相关研究文献表明,近十年有关白鹤灵芝及白鹤灵芝萘醌化合物的药理活性筛选相关的发文量及引证文献量均呈上升趋势,其主要具有抗肿瘤、治疗神经退行性疾病、降血糖、抗菌、抗炎、细胞增殖抑制等作用,文献报道数量及相关药理活性见图 2。



母核 1. A (R = 0), B, O, P, S, T; 母核 2. C, D, G, H, I, J, K, L, M, N, Q, U, V

图 1 白鹤灵芝萘醌-A, B, C, D, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, rhinacanthone, S, T, U, V 化学结构式

Fig. 1 Structural formulas of naphthoquinone compounds from *Rhinacanthus nasutus*

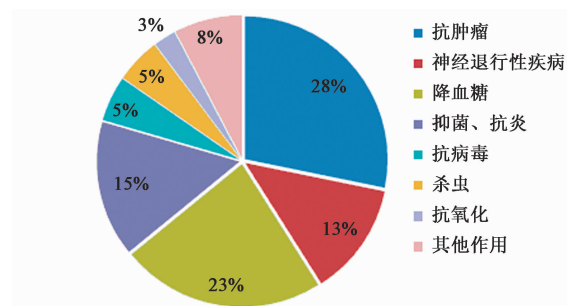


图 2 白鹤灵芝萘醌文献报道数量级相关药理活性分布

Fig. 2 Quantity-related pharmacological activity distribution of naphthoquinone from *Rhinacanthus nasutus*

2.1 抗肿瘤 白鹤灵芝萘醌类化合物具有细胞增殖抑制作用,可用于多种肿瘤细胞的抑制。其作用机制为诱导肿瘤细胞凋亡、免疫调节、抑制侵袭和转移、破坏肿瘤细胞结构等。白鹤灵芝总萘醌及多个白鹤灵芝醌类单体化合物在抗肿瘤活性筛选中都取得较理想的生物活性。如白鹤灵芝醇提液和 rhinacanthins-C 对人宫颈癌细胞的 MDR_1 通路表达下的 Hvr100-6 亚系以及前列腺癌 PC-3,膀胱癌 T_{24} 等实体肿瘤细胞具有显著的体内抑制凋亡作用^[20]。Rhinacanthins-C, N, Q 3 个萘醌化合物通过脂质体注射给药,可显著抑制小鼠体内 HeLaS3 肿瘤细胞增殖^[21],进一步研究表明,其作用机制可能是通过诱导半胱氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 通道及下游蛋白表达进而诱导 HeLaS3 细胞凋亡^[22]。SIRIPONG 等^[23]对白鹤灵芝中分离的 rhinacanthins-C, D, G, O, M, N,

Q 萘醌化合物进行了 10 种癌细胞 (KB, HEP-2, MCF-7, HepG2, HeLa, Siha, C-32, LLC, Colon-26 和 p388) 和非肿瘤性 Vero 细胞的体外抗增殖活性筛选,结果表明白鹤灵芝分离的萘醌类化合物对上述肿瘤细胞具有显著的抗增殖活性,其中 rhinacanthins-N 脂质注射液可显著抑制小鼠黑色素瘤细胞的肺转移^[24]。白鹤灵芝提取分离的邻菲醌类化合物 rhinacanthone 可诱导线粒体 Caspase-9 和 Caspase-3 信号通路及下游促凋亡蛋白的表达而诱导人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡^[25]。还有研究表明^[26]白鹤灵芝萘醌的抗肿瘤活性可通过刺激小鼠巨噬细胞产生一氧化氮 (NO),抑制脂多糖刺激的 NO 产生,表现对肿瘤细胞具有显著的特异性细胞毒性。动物实验表明^[27]对白鹤灵芝萘醌提取物同右旋糖酐硫酸钠 (DSS) 联用可有效预防小鼠结肠肿瘤的发生率。HORII 等^[28]报道了白鹤灵芝甲醇提取物中低级性洗脱液具有肿瘤特异性细胞毒作用,可诱导肿瘤细胞凋亡。BOUEROY 等^[29]从细胞分子水平开展 rhinacanthins-C 抗肿瘤活性筛选,研究表明 rhinacanthins-C 可通过降低局部黏着斑激酶 (FAK), p-FAK, 基质金属蛋白酶 (MMP)-2 的表达水平,及抑制核转录因子 (NF)- κ B/p65 的表达和 NF- κ B/p65 向细胞核的转移抑制胆管癌 KKKU-M156 细胞的转移,可作为潜在治疗胆管癌的药物。BOONYAKETGOSON 等^[14]筛选了白鹤灵芝中新提取分离的 4 个新的萘醌类化合物 rhinacanthins-S, T,

U, V 的特异性细胞毒性和其他生物活性, 结果表明 rhinacanthins-S 具有乙酰胆碱脂酶抑制活性, rhinacanthins-T, N 具有特异性细胞增殖抑制作用。

2.2 神经退行性疾病 神经退行性疾病是由神经元和(或)其髓鞘的丧失所致, 随着时间的推移而恶化, 出现功能障碍。常见病因包括氧化应激、线粒体功能障碍、谷氨酸浓度过高时会对神经元产生毒性以及免疫炎症都可能对大脑产生损害, 产生患者急性神经退行性疾病和慢性神经退行性疾病, 主要包括脑缺血(CI), 脑损伤(BI), 阿尔茨海默病(AD), 帕金森病(PD), 亨廷顿病(HD)等。现代药理学表明白鹤灵芝萘醌提取物可通过多种途径改善神经退行性疾病, 可有效降低缺氧条件 HT-22 细胞凋亡^[30], 进一步研究表明^[31]其作用机制可能与降低小鼠海马细胞系中谷氨酸浓度有关。其中 rhinacanthins-C 可通过减少切裂的 Caspase-3 和 Caspase-9a 相关的细胞凋亡发挥神经保护作用, 诱导 HMGB-1 重组蛋白损害 RCT-C 的神经保护和免疫抑制作用, 有助于 RCT-C 调控高迁移率族蛋白 B1 (HMGB-1) 相关通路, 减轻蛛网膜下腔出血(SAH)发病机制中的脑细胞凋亡, 预防神经退行性疾病的发生^[32]。CHUANG 等^[33]研究了 rhinacanthin-C 对调节脂多糖(LPS), 淀粉样 β 肽或干扰素 γ 诱发的神经元和神经胶质细胞的病理事件的影响, 结果表明 rhinacanthin-C 对神经保护的有益作用, 肯定了 rhinacanthin-C 对神经炎症介导的病症的治疗意义。

2.3 降血糖、改善糖尿病作用 随着生活方式的改变, 生活质量的提高, 高血脂、非酒精性脂肪肝、糖尿病等已经成为现代常见的疾病。白鹤灵芝及其萘醌类化合物在心血管循环系统疾病的生物活性筛选取得较好成果^[17], 具有潜在的新药开发价值。研究表明白鹤灵芝甲醇提取物可明显改善糖尿病大鼠脂质过氧化(LPO)及肝脏酶促抗氧化物的保护作用^[34], 降低糖尿病大鼠肝组织中糖原水平和功能性标志物天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)和丙氨酸氨基转氨酶(ALT)的水平^[35], 作用机制可能是通过改变氧化酶活性改善线粒体能量而显著改善糖尿病大鼠的机能^[36]。SUPAPORN 等^[37]研究表明白鹤灵芝叶提取物对改善高脂饮食诱导的肥胖小鼠的葡萄糖和脂质代谢受损有较好疗效。对白鹤灵芝总萘醌富集物(RRE)的药效活性筛选表明, 总萘醌富集物(RRE)可有效的超氧化物清除和白蛋白糖化抑制作用使其在各种慢性疾病, 尤其是糖尿病并发症中的治疗作

用合理化。同时 MUHAMMAD 等^[39]研究表明白鹤灵芝富含萘醌的提取物(RRE)对 α -葡萄糖苷酶抑制活性较好, 其中主要生理活性物质为 rhinacanthin-C, 可作为 α -葡萄糖苷酶抑制剂用于糖尿病的防治。动物体内实验^[40]也进一步肯定了 RRE 和 rhinacanthin-C 均可显著改善大鼠血脂、肝肾生化指标, 对糖尿病大鼠胰岛有修复功能, 可作为治疗糖尿病的有效天然药物。ZHAO 等^[41]研究表明 RRE 及 rhinacanthin-C 均能显著降低肾脏氧化应激标记物和促炎细胞因子, 同时增加了肾谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶的水平, 并减轻了糖尿病引起的肾损害, 可作为预防糖尿病肾病的潜在药物。

2.4 抑菌、抗炎作用 白鹤灵芝别名癣草^[1], 是壮族民间常用的抑制真菌的传统药物。现代药理活性筛选表明白鹤灵芝醇提物具有显著的抗真菌活性^[42], 同时对革兰氏阳性细菌也有一定杀灭作用; 可用于艾滋病患者口腔念珠菌病和口腔毛状白斑的发病的预防和治疗^[43]; 对变形链球菌, 痤疮丙酸杆菌, 幽门螺杆菌, 金黄色葡萄球菌, 表皮葡萄球菌和白色念珠菌等微生物均有抑制作用^[44]; 高浓度的白鹤灵芝萘醌 rhinacanthins 提取物对红色毛癣菌 (*Trichophyton rubrum*), 须癣毛癣菌 (*T. mentagrophytes*) 和小孢霉菌 (*Microsporum gypseum*) 都有较好的抗真菌活性。TEWTRAKUL 等^[46]开展 rhinacanthins-C, D, N 抗炎活性研究, 结果表明 3 种成分都能通过抑制 NO 和大鼠前列腺素 E2 (PGE2) 释放抑制炎症的发生; 可有效抗原诱导的肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-4 释放, 可用于治疗过敏及过敏相关疾病^[47]。

2.5 其他作用 据 SENDL^[10]等报道, 白鹤灵芝中 2 个萘醌化合物 rhinacanthin-C, D 具有显著的抗病毒活性, TRAN 等^[48]对白鹤灵芝根部提取分离得到的萘醌类化合物进行抗病毒活性测试, 结果 rhinacanthins-C, D, N, Q, E 对 PR8, HRV1B 和 CVB-3 细胞毒素感染的细胞有明显的抑制作用, 表现出显著的抗病毒活性。KAMARAJ 等^[49]首次报道了白鹤灵芝醇提取物对各种动物寄生虫具有一定的灭杀作用。BRIMSON 等^[50]报道了白鹤灵芝提取物可明显减少 HT-22 细胞中的活性氧产生, 具有较好的抗氧化特性。KUMAR 等^[51]筛选十七种泰国常用的促进头皮毛发生长的天然药物提取物, 结果显示白鹤灵芝乙醇提取液是最有效的 5 α -还原酶抑制剂, 可有效的促进毛发生长, 防止脱发。SIRIKUN 等^[52]开展了白鹤灵芝萘醌类化合物对抗蚊虫传播疟原虫的灭

杀作用,结果表明 rhinacanthin-A, B 和 C 3 种提取物都具有较强的细胞增殖抑制作用,有助于控制蚊虫传播的疟疾防控。

3 结语

白鹤灵芝是我国常用壮药,在壮族少数民族地区有着悠久的用药历史。笔者长期致力于壮药白鹤灵芝的研究开发,从化学成分、含量测定^[53]、药理活性^[17-19]等进行了广泛的基础性研究。近些年国内外学者研究明白鹤灵芝的主要化学成分萘醌类、挥发油、香豆素、木脂素、三萜及其皂苷类等,但主要的药用部位为白鹤灵芝不同部位甲醇、乙醇提取物,及其中分离的极性较小的萘醌类化合物,具有抗肿瘤、降血脂、抑制炎症、抗菌、抗糖尿病等多种药理作用。值得注意的是,国内学者对白鹤灵芝的研究较少,有关白鹤灵芝化学成分及药理活性的研究主要集中在中国台湾、泰国、印度等东南亚国家,这可能与白鹤灵芝的地理分布有关。

尽管随着科学技术手段的进步与发展,近几十年来国内外学者对白鹤灵芝的研究取得了快速的进展^[54],但是,和传统中药材相比,壮药白鹤灵芝的化学成分、药理活性等研究都不够系统和全面,尤其是国内学者,对白鹤灵芝有效活性物质的辨识和药理作用研究之间的联系不够紧密,白鹤灵芝发挥某种具体药效的关键药效物质仍有待深入研究,以及现有的白鹤灵芝萘醌类物质的活性筛选和作用机制等研究还不够深入,因此,为了更好地开发利用白鹤灵芝壮药资源,有必要进一步深入系统地对其化学成分、药理作用、药效物质基础、作用机制进行研究,并着重开展其化学成分与药理活性及作用机制的深入探讨,以期阐明白鹤灵芝治疗疾病的药效物质基础,并寻找治疗重大疾病的先导化合物,开发了利用好少数民族地区特色壮药资源。

[参考文献]

[1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草. 第七册[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000:471.
[2] 广州部队后勤部. 卫生常用中草药手册[M]. 北京:人民出版社,1969:466.
[3] 朱华. 中国壮药图鉴. 下册[M]. 桂林:广西科学技术出版社,2009:309.
[4] 王乃平,谢丽莎,廖月葵,等. 白鹤灵芝的研究进展[J]. 上海中医药杂志,2001,47(4):77-79.
[5] 谢丽莎,龚志强,黄振园,等. 白鹤灵芝中伞形花内酯的 HPLC 法测定[J]. 湖南师范大学自然科学学报,2013,36(6):52-55.

[6] HEE J K, SEONJU P, NANYOUNG K, et al. Neuraminidase inhibitory activity by compounds isolated from aerial parts of *Rhinacanthus nasutus* [J]. Nat Prod Res, 2018, 32(17):2111-2115.
[7] 王乃平,梁晓乐,李耀华,等. 白鹤灵芝叶挥发油化学成分 GC-MS 分析[J]. 广西中医药,2008(4):60-61.
[8] BENCHALUK T, YINGMANEE T, PADCHANEE S, et al. ChemInform abstract; antiviral carboxylic acids and naphthoquinones from the stems of *Rhinacanthus nasutus* [J]. Chem Inform, 2015, 47(1):5161-5163.
[9] WU T S, TIEN H J, LEE Y M, et al. Isolation and cytotoxicity of rhinacanthin-A and-B, two naphthoquinones from *Rhinacanthus nasutus* [J]. Phytochemistry, 1988, 27(12):3787-3788.
[10] SENDL A, CHEN J L, JOLAD S D, et al. Two new naphthoquinones with antiviral activity from *Rhinacanthus nasutus* [J]. J Nat Prod, 1996, 59(8):808-811.
[11] WU T S, HSU H C, WU P, et al. Naphthoquinone esters from the root of *Rhinacanthus nasutus* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1998a, 46(3):413-418.
[12] WU T S, HSU H C, WU P L, et al. Rhinacanthin-Q, a naphthoquinone from *Rhinacanthus nasutus* and its biological activity [J]. Phytochemistry, 1998b, 49(7):2001-2003.
[13] KUWAHARA S, AWAI N, KODAMA O. A revised structure for rhinacanthone [J]. J Nat Prod, 1995, 58:1455-1458.
[14] SIRADA B, VATCHARIN R, SOUWALAK P, et al. Naphthoquinones from the leaves of *Rhinacanthus nasutus* having acetylcholinesterase inhibitory and cytotoxic activities [J]. Fitoterapia, 2018, 124:206-210.
[15] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草. 傣药卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:99.
[16] 王乃平,唐慧勤,贺澎. 白鹤灵芝提取液对未孕小鼠离体子宫平滑肌的影响[J]. 中国药物应用与检测, 2009, 6(4):212-214.
[17] 蒙田秀,谢丽莎,霍宇,等. 白鹤灵芝对肾上腺素所致高血糖小鼠的影响[J]. 海峡药学, 2014, 26(9):23-24.
[18] 蒙田秀,龚志强,黄振园,等. 白鹤灵芝不同提取部位抗鹤鹑高血脂症及动脉粥样硬化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8):166-169.
[19] 谢丽莎,蒙田秀,周芳,等. 白鹤灵芝不同提取部位对小鼠出血、凝血时间的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(9):66-67.
[20] GOTOH A, SAKAEDA T, KIMURA T, et al.

- Antiproliferative activity of *Rhinacanthus nasutus* (L.) Kurz extracts and the active moiety, rhinacanthin C [J]. Biol Pharm Bull, 2004, 27(7): 1070-1074.
- [21] SIRIPONG P, YAHUAFAI J, SHIMIZU K, et al. Antitumor activity of liposomal naphthoquinone esters isolated from Thai medicinal plant; *Rhinacanthus nasutus* KURZ [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(11): 2279-2283.
- [22] SIRIPONG P, YAHUAFAI J, SHIMIZU K, et al. Induction of apoptosis in tumor cells by three naphthoquinone esters isolated from Thai medicinal plant; *Rhinacanthus nasutus* KURZ [J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(10): 2070-2076.
- [23] SIRIPONG P, KWANJAI K K, SURATSAWADEE P, et al. Antiproliferative naphthoquinone esters from *Rhinacanthus nasutus* Kurz. roots on various cancer cells [J]. J Tradit Chin Med, 2007, 23(5): 166-172.
- [24] SIRIPONG P, YAHUAFAI J, PIYAVIRIYAKUL S W, et al. Inhibitory effect of liposomal rhinacanthin-N isolated from *Rhinacanthus nasutus* on pulmonary metastasis in mice [J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(7): 1197-1200.
- [25] SIRIPONG P, HAHNVAJANAWONG C, YAHUAFAI J, et al. Induction of apoptosis by rhinacanthone isolated from *Rhinacanthus nasutus* roots in human cervical carcinoma cells [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(7): 1251-1260.
- [26] HORII H, UEDA J Y, TAMURA M, et al. New biological activity of *Rhinacanthus nasutus* extracts [J]. In Vivo, 2011, 25(3): 367-373.
- [27] KUPRADINUN P C, SIRIPONG P, CHANPAI R, et al. Effects of *Rhinacanthus nasutus* Kurz on colon carcinogenesis in mice [J]. Asian Pac J Cancer P, 2009, 10(1): 103-106.
- [28] HORII H, SUZUKI R, SAKAGAMI H, et al. Induction of non-apoptotic cell death in human oral squamous cell carcinoma cell lines by *Rhinacanthus nasutus* extract [J]. In Vivo, 2012, 26(2): 305-309.
- [29] BOUEROY P, SAENSAARD S, SIRIPONG P, et al. Rhinacanthin-C extracted from *Rhinacanthus nasutus* (L.) inhibits cholangiocarcinoma cell migration and invasion by decreasing MMP-2, uPA, FAK and MAPK pathways [J]. Asian Pac J Cancer P, 2018, 19(12): 3605-3613.
- [30] BRIMSON J M, TENCOMNAO T. *Rhinacanthus nasutus* protects cultured neuronal cells against hypoxia induced cell death [J]. Molecules, 2011, 16(8): 6322-6338.
- [31] BRIMSON J M, BRIMSON S J, BRIMSON C A, et al. *Rhinacanthus nasutus* extracts prevent glutamate and amyloid- β neurotoxicity in HT-22 mouse hippocampal cells; possible active compounds include lupeol, stigmasterol and β -sitosterol [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(4): 5074-5097.
- [32] CHANG C Z, WU S C, KWAN A L, et al. Rhinacanthin-C, A fat-soluble extract from *Rhinacanthus nasutus*, modulates high-mobility group Box 1-related neuroinflammation and subarachnoid hemorrhage-induced brain apoptosis in a rat model [J]. World Neurosurg, 2016, 86: 349-360.
- [33] CHUANG K A, LI M H, LIN N H, et al. Rhinacanthin C alleviates amyloid- β fibrils' toxicity on neurons and attenuates neuroinflammation triggered by LPS, amyloid- β , and interferon- γ in glial cells [J]. Oxidative Med Cell Longev, 2017, 2017: 5414297.
- [34] RAO P V, SUJANA P, VIJAYAKANTH T, et al. *Rhinacanthus nasutus*-its protective role in oxidative stress and antioxidant status in streptozotocin induced diabetic rats [J]. Asian Pac J Trop Dis, 2012, 2(4): 327-330.
- [35] RAO P V, HUA G S. *Rhinacanthus nasutus* restores the glycogen and liver functional markers in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Asian Pac J Trop Dis, 2014, 4(3): 232.
- [36] RAO P V, MADHAVI K, NAIDU M D, et al. *Rhinacanthus nasutus* ameliorates cytosolic and mitochondrial enzyme levels in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Evid Based Complement Altern Med, 2013: 486047.
- [37] SUPAPORN W, PRITSANA P, JARINYAPORN N. *Rhinacanthus nasutus* leaf improves metabolic abnormalities in high-fat diet-induced obese mice [J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2016, 6(1): 1-7.
- [38] MUHAMMAD S, MUHAMMAD H, MEHMOOD Y, et al. Superoxide scavenging and antiglycation activity of rhinacanthins-rich extract obtained from the leaves of *Rhinacanthus nasutus* [J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(52): 652-658.
- [39] MUHAMMAD A S, RUQAIYA K, ZAHEER UL-HAQ, et al. α -glucosidase inhibitory effect of rhinacanthins-rich extract from *Rhinacanthus nasutus* leaf and synergistic effect in combination with acarbose [J]. J Funct Food, 2017, 36: 325-331.
- [40] MUHAMMAD A S, WANTANA R, NISAUDAH R, et al. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of rhinacanthins-rich extract from *Rhinacanthus nasutus* leaves in nicotinamide-streptozotocin induced diabetic rats [J]. Biomed. Pharmacother, 2019, 113: 108702.
- [41] ZHAO L L, EMMANUEL A M, MUHAMMAD A S, et

- al. Rhinacanthins-rich extract and rhinacanthin C ameliorate oxidative stress and inflammation in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic nephropathy [J]. J Food Biochem, 2019, 43 (4) : e12812.
- [42] SATTAR A M, ABDULLAH N A, KHAN H A, et al. Evaluation of anti-fungal and anti-bacterial activity of a local plant *Rhinacanthus nasutus* [J]. Saudi J Biol Sci, 2004, 4 (4) : 498.
- [43] BLIGNAUT E, PATTON L L, NITTAYANANTA W, et al. (A3) HIV phenotypes, oral lesions, and management of HIV-related disease [J]. Adv Dent Res, 2006, 19 (1) : 122-129.
- [44] PUTTARAK P, CHAROONRATANA T, PANICHAYUPAKARANANT P. Antimicrobial activity and stability of rhinacanthins-rich *Rhinacanthus nasutus* extract [J]. Phytomedicine, 2010, 17 (5) : 323-327.
- [45] PANICHAYUPAKARANANT P, CHAROONRATANA T, SIRIKATITHAM A. RP-HPLC analysis of rhinacanthins in *Rhinacanthus nasutus*: validation and application for the preparation of rhinacanthin high-yielding extract [J]. J Chromatogr Sci, 2009, 47 (8) : 705-708.
- [46] TEWTRAKUL S, TANSAKUL P, PANICHAYUPAKARANANT P. Effects of rhinacanthins from *Rhinacanthus nasutus* on nitric oxide, prostaglandin E 2 and tumor necrosis factor-alpha releases using RAW264. 7 macrophage cells [J]. Phytomedicine, 2008, 16 (6) : 581-585.
- [47] TEWTRAKUL S, TANSAKUL P, PANICHAYUPAKARANANT P. Anti-allergic principles of *Rhinacanthus nasutus* leaves [J]. Phytomedicine, 2009, 16 (10) : 929-934.
- [48] TRAN M N, NGUYEN T T P, NGUYEN M K, et al. A new naphthoquinone analogue and antiviral constituents from the root of *Rhinacanthus nasutus* [J]. Nat Prod Res, 2019, 33 (3) : 360-366.
- [49] KAMARAJ C, RAHUMAN A A, BAGAVAN A, et al. Evaluation of medicinal plant extracts against blood-sucking parasites [J]. Parasitol Res, 2010, 106 (6) : 1403-1412.
- [50] BRIMSON J M, TENCOMNAO T. *Rhinacanthus nasutus* protects cultured neuronal cells against hypoxia induced cell death [J]. Molecules, 2011, 16 (8) : 6322-6338.
- [51] KUMAR N, RUNGSEEVIJITPRAPA W, NARKKHONG N A, et al. 5 α -reductase inhibition and hair growth promotion of some Thai plants traditionally used for hair treatment [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 139 (3) : 765-771.
- [52] SIRIKUN P, PANIDA D, SONGKLOD S, et al. Inhibition against mosquito cytochrome P450 enzymes by rhinacanthin-A, -B, and -C elicits synergism on cypermethrin cytotoxicity in *Spodoptera frugiperda* cells [J]. J Med Entomol, 2012, 49 (5) : 993-1000.
- [53] 谢丽莎, 龚志强, 黄振园, 等. 白鹤灵芝中伞形花内酯的 HPLC 法测定 [J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2013, 36 (6) : 52-55.
- [54] JAMES M B, TEWIN T. Medicinal herbs and antioxidants: potential of *Rhinacanthus nasutus* for disease treatment [J]. Phytochem Rev, 2014, 13 (3) : 643-651.

[责任编辑 顾雪竹]