

文章编号: 1004-4353(2020)02-0182-07

晚红瓦松的研究综述

范忠义¹, 尹秀梅¹, 金莉莉^{1*}, 王思宏², 金丽华³

(1. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 延边大学 测试中心, 吉林 延吉 133002;

3. 东北林业大学 生命科学学院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要: 依据中国知网、Scifinder、Pubmed、Web of Science 中关于晚红瓦松的相关研究报道,对晚红瓦松的急性毒性、化学成分、药理作用(抗癌、抗氧化性、抗炎、抗血脂和降糖、抗血管生成、抗破骨细胞分化、抗肝纤维化、抗菌、抗胆碱酯酶)和可食用性等研究进行了综述,以提高瓦松属植物的开发和利用。

关键词: 晚红瓦松; 急性毒性; 化学成分; 药理作用; 可食用性

中图分类号: R284.2; R285.5

文献标识码: A

Research progress of *Orostachys japonica*

FAN Zhongyi¹, YIN Xiumei¹, JIN Lili^{1*}, WANG Sihong², JIN Lihua³

(1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China;

2. Analysis and Test Center, Yanbian University, Yanji 133002, China;

3. College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: In the light of CNKI, Scifinder, Pubmed, Web of Science contributed to the *Orostachys japonica*, acute toxicity, chemical constituents, pharmacological actions (anti-cancer, antioxidant, anti-inflammatory, hypoglycemic and hypolipidemic, anti-angiogenesis effect, suppresses osteoclast differentiation, anti-fibrotic effect, antimicrobial and cholinesterase inhibitory activity) and edibility of *Orostachys japonica* were summarized, thus the development and utilization of genus *Orostachys* will be promoted.

Keywords: *Orostachys japonica*; acute toxicity; chemical constituents; pharmacological actions; edibility

瓦松属(*Orostachys*)^[1]为多年生景天科草本植物。资料^[2-6]显示,我国境内有 8 种瓦松属植物,分别为晚红瓦松(*Orostachys japonica*)、钝叶瓦松(*O. malacophylla*)、瓦松(*O. fimbriata*)、塔花瓦松(*O. chonetii*)、黄花瓦松(*O. spinosa*)、小瓦松(*O. minuta*)、小苞瓦松(*O. thyrsoiflora*)、狼爪瓦松(*O. cartilaginea*),其中瓦松被收录于《中国药典》中。晚红瓦松主要分布在韩国、中国、日本和俄罗斯等国家,通常生长在山岩、溪流边沿和屋顶的瓦片上。研究表明,晚红瓦松中含有黄酮类化合物、甾醇、三萜、酚酸、脑苷脂、甘油糖脂和烷醇等成

分,具有抗癌、抗炎、抗氧化等治疗作用。但目前对晚红瓦松缺少系统性研究,其相关应用仍缺乏临床和食用安全的试验研究,为此本文对晚红瓦松的急性毒性、化学成分、药理作用和可食用性的研究状况进行综述,从而为瓦松的研究及开发利用提供参考。

1 急性毒性

Y.K.Yoon 等在细胞毒性实验中发现,质量浓度小于 25 $\mu\text{g/mL}$ 的晚红瓦松乙醇(体积分数 80%)提取物对细胞无毒性^[7]。S.H.Kim 等的研

收稿日期: 2020-04-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21964017)

* 通信作者: 金莉莉(1978—),女,副教授,研究方向为中药现代化。

究显示,雌雄小鼠每日口服晚红瓦松乙酸乙酯提取物的 LD_{50} 高于 2 000 mg/kg,且生化指标和组织病理学检查表明小鼠口服该剂量的晚红瓦松乙酸乙酯提取物不会发生急性毒性反应^[8]。

2 化学成分

目前,学者们采用柱层析等方法在晚红瓦松中分离出了 60 多种成分,其中包括黄酮类化合物、甾醇、三萜、酚酸、脑苷脂、甘油糖脂和烷醇。

H.J.Park 等从晚红瓦松全草中分离出了蒲公英萜酮、麦角甾-4-烯-3-酮、豆甾-4-烯-3-酮、粘霉酮、无羁萜、 β -香树脂醇、 β -粘霉烯醇、表木栓醇、1-己基三十烷醇、阿福豆苷、山奈酚-7- O -葡萄糖基-3- O -鼠李糖苷、山奈酚-3- O - α - L -鼠李糖基-7- O - β - D -葡萄糖苷、山奈酚-3,7-二- O - β - D -葡萄糖苷、紫云英苷、槲皮苷、异槲皮苷、木犀草苷^[9-10]; J.G.Park 等在晚红瓦松地上部分的水提取物中分离出了山奈酚、山奈酚-3- O - β - D -葡萄糖苷、山奈酚-3- O - β - D -半乳糖苷、槲皮素、槲皮素-3- O - β - D -吡喃葡萄糖苷、4-羟基苯甲酸、原儿茶酸、没食子酸^[11]; H.S.Sang 等在晚红瓦松地上部分中分离得到了棉花素-8- O - α - D -来苏吡喃糖苷^[12]; S.Lee 等在晚红瓦松全草中分离得到了 5α , 8α -过氧化麦角甾醇、无羁萜、羁萜醇、 β -谷甾醇、 β -豆甾-4-烯-3-酮、 β -粘霉烯醇、粘霉酮 7 个三萜类化合物^[13]; N.Y.Yoon 等在晚红瓦松正己烷活性组分中分离出了羟基何帕酮、 β -谷甾醇-3- O - β - D -吡喃葡萄糖基-6'- O -棕榈酸酯、 β -谷甾醇-3- O - β - D -吡喃葡萄糖苷^[14]; S.Y.Choi 等在晚红瓦松氯仿提取物中分离出了(+)-儿茶素^[15]; H.J.Kim 等在晚红瓦松乙酸乙酯提取物中分离出了没食子酸甲酯、焦性没食子酸、槲皮素-3- O - β - D -吡喃葡萄糖苷、(-)-表儿茶素-5-没食子酸酯、(-)-表儿茶素-3-没食子酸酯、(-)-表儿茶素-3,5-二没食子酸酯、(-)-表儿茶素^[16]; C.J.Ma 等在晚红瓦松正丁醇提取物中分离得到了草质素-8- O - α - D -吡喃核糖苷^[17]; J.H.Lee 等在晚红瓦松中分离出了杨梅素-3- O -葡萄糖苷、槲皮素-3- O -鼠李糖基-7- O -葡萄糖苷^[18]; H.Y.Zhang 等在晚红瓦松中分离出了脑苷脂和甘油糖脂^[19],它

们是瓦松脑苷脂、(2S)-1- O -亚麻醇氧基-2- O -棕榈醇氧基-3- O -[α - D -半乳吡喃糖基-(1'' \rightarrow 6')- β - D -半乳吡喃糖基]甘油糖脂、(2S)-1- O -硬脂醇氧基-2- O -亚麻醇氧基-3- O -[α - D -半乳吡喃糖基-(1'' \rightarrow 6')- β - D -半乳吡喃糖基]甘油糖脂、(2S)-1- O -二十醇氧基-2- O -亚麻醇氧基-3- O -[α - D -半乳吡喃糖基-(1'' \rightarrow 6')- β - D -半乳吡喃糖基]甘油糖脂、(2S)-1- O -二十醇氧基-2- O -棕榈醇氧基-3- O -[α - D -半乳吡喃糖基-(1'' \rightarrow 6')- β - D -半乳吡喃糖基]甘油糖脂、姜糖酯、1- O -(9Z, 12Z, 15Z-三亚麻仁醇氧基)-3- O - β - D -半乳吡喃糖基甘油糖脂; J.H.Kim 等在晚红瓦松中分离出了系列手性化合物,包括(2R,3R)-表儿茶素、(2R,3R)-表儿茶素-3-没食子酸酯、(2R,3R)-表儿茶素-3,5-二没食子酸酯、(2R,3S)-表儿茶素、(2R,3S)-表儿茶素-3-没食子酸酯^[20]。

J.H.Lee 等采用高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)在晚红瓦松中检测出了山奈酚、槲皮素-3- O -鼠李糖基-7- O -葡萄糖苷、杨梅素-3- O -葡萄糖苷、原花青素二聚没食子酸酯异构体、没食子儿茶素没食子酸酯、原花青素二聚二没食子酸酯异构体、 N^1 , N^5 , N^{10} -tri- p -(E , E , E)-coumaroylspermidine^[18]; M.R.Jang 等利用 HPLC-MS 在晚红瓦松中检测出了槲皮素-3- O - β - D -葡萄糖苷、(-)-表儿茶素-3-没食子酸酯、山奈酚-3- O -芸香糖苷^[21]; J.Min 等利用 HPLC 在晚红瓦松中检测出了山奈酚、槲皮苷、儿茶素、芦丁、木犀草素^[22]; S.B.Park 等利用 HPLC-MS 在晚红瓦松中检测出了阿福豆苷、山奈酚-3- O - β - D -葡萄糖苷、槲皮素-3- O - β - D -葡萄糖苷、山奈酚-3- O -芸香糖苷^[23]; A.Nugroho 等利用 HPLC 在晚红瓦松中检测出了山奈酚-3- O -芸香糖苷、槲皮素-3-芸香糖苷^[24]。

目前在晚红瓦松中分离得到的成分都是在其低极性提取物中得到的,因此若采用活性追踪技术并结合制备液相、高场核磁共振解析等方法应该会分离到更多的活性成分。

3 药理作用

3.1 抗癌活性

近年来学者们报道了晚红瓦松对 MMP-2和 MMP-9、HL-60 和 A549、胃癌、胰腺癌、黑色素瘤 A375、乳腺癌、HepG2、结肠癌、原代前列腺癌、白血病、卵巢癌等的靶标、作用组成、关联因素、机制等,见表 1.由表 1 可知,这些作用组成大多以晚红瓦松的粗提取物为主;对不同靶标抗癌的关联因素和机制虽然进行了一些探究,但这些研究结果仍停留在实验室阶段,确切的临床抗癌效果仍需进一步研究.

3.2 抗氧化性

D.J.Jung 等研究发现,质量分数为 1%的晚红瓦松乙醇(体积分数为 70%)提取物的DPPH清除率为 80%^[25],与浓度为 25 μg/mL 的狼爪瓦松乙醇提取物的 DPPH 清除率相同^[5]. Y.J.Cho 的

研究显示,200 μg/mL 的晚红瓦松水和乙醇提取物的 ABTS 清除率高于 95.0%^[26].文献[23]和[27]的研究显示,晚红瓦松的氯仿-甲醇(体积比为 2 : 1)、水、70%甲醇(体积分数)、70%乙醇(体积分数)、乙酸乙酯提取物,对 ABTS、DPPH、FRAP 的清除能力与提取物中的总酚和总黄酮的含量有一定关系,其抗氧化机制是通过扰动细胞内的 ROS 水平实现的. A.Nugroho 等的研究显示,晚红瓦松甲醇提取物对过氧亚硝基阴离子(peroxynitrite,PON)的清除能力明显高于对照物青霉素^[24].综上,晚红瓦松的提取物对 ABTS、DPPH、FRAP、PON 具有一定的抗氧化性.目前,对瓦松属植物的抗氧化性仍缺乏构效关系的研究,因此有必要在相同实验条件下对晚红瓦松、狼爪瓦松等的抗氧化能力进行对比,以发现更有效的天然抗氧化剂.

表 1 晚红瓦松抗癌活性的相关研究

序号	靶标	作用组成	关联因素	机制	文献
1	MMP-2 MMP-9	甲醇提取物	NF-κB、p65、p38、 MAPK、MEK、ERK	降低 iNOS、COX-2 的转录和移位	[28]
2	HL-60 A549	脑苷脂和甘油糖脂	脂肪酸合成酶	调控酶活性中心	[19]
3	胃癌	乙酸乙酯提取物	CDK1、cyclin B1、p38、 JNK	提高 p53、细胞色素 C、caspase-3、 caspase-8和caspase-9的水平,降低 bcl-2、pro-caspase-3、pro-caspase-8 和 pro-caspase-9 的水平	[29]
4	胰腺癌	乙酸乙酯提取物、山 奈酚、槲皮素、黄酮 苷	caspase-3、caspase-8、 caspase-9	抑制 cyclin D1、cyclin B1、cyclin- dependent kinase 4、G1/S、G2/M 的 水平	[30]
5	A375	乙酸乙酯提取物	细胞周期	抑制 CDK1、cyclin B1、CDK4、cyclin D 的水平	[31]
6	乳腺癌	乙酸乙酯提取物	细胞凋亡,细胞周期	MAPK 通过 p-p38和 p-ERK影响上游 信号转导	[32]
7	HepG2	乙酸乙酯提取物、山 奈酚、槲皮素、没食 子酸	p-JNK、p-ERK1/2	提高bax/bcl-2的比值和细胞色素 C 的 表达水平,降低 pro-caspase-3、pro- caspase-8 和pro-caspase-9的水平	[33]
8	结肠癌	乙酸乙酯提取物	caspase、细胞凋亡、 细胞周期	降低bcl-2、pro-caspase-3、pro-caspase- 8 和 pro-caspase-9 的水平,提高 bax、 caspase-3、caspase-8和caspase-9的 水平	[34]
9	前列腺癌	甲醇提取物	细胞存活数	提高sub-G1水平,促进凋亡小体形成 和核浓缩	[35]
10	白血病	乙醇提取物	NF-κB、p38、MAPK	促进 THP-1 细胞凋亡及自噬	[36]
11	卵巢癌	乙酸乙酯提取物	p-p38、p-ERK1/2、 MAPK	提高 bcl-2/bax 的比值, 降低 pro-caspase-3 的水平	[37]

3.3 抗炎

H.S.Lee 等的研究表明,晚红瓦松的正己烷、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇和水提取物均具有抗炎作用,其中:二氯甲烷提取物不但可以显著抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中的促炎介质和细胞因子(包括 iNOS、COX-2、IL-1 β 、IL-2、IL-6 和 IP-10)的 mRNA 水平,而且能够显著降低作为转录因子的 AP-1(phospho-c-Jun 和 phospho-c-Fos)和 phospho-IRF3 蛋白的表达;正己烷提取物是通过抑制 NF- κ B 和 PI3K/Akt 信号转导来实现其对 RAW 264.7 细胞抗炎作用的^[38]. J.H. Jeong 等的研究表明,晚红瓦松的三氯甲烷提取物不但可以显著抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞的 ROS 和 NO,而且还可以抑制 MAPK 和 PI3K/Akt 通路的 NF- κ B 及 iNOS 的表达^[39]. N.Y.Myung 研究发现,晚红瓦松水提取物可降低由 5% DSS(体积分数)诱发的结肠炎中的 TNF- α 水平^[40]. J.W.Lee 研究发现,在晚红瓦松中分离出的 3 KDa 蛋白肽当其浓度为 10 μ g/mL 时可使细胞中的 NO 浓度下降约 81%^[41]. 由以上研究表明,晚红瓦松提取物可作为抗炎药物的潜在资源.

3.4 抗血脂和降糖

S.G.Kim 等的研究显示,晚红瓦松的乙酸乙酯、氯仿、正丁醇提取物对二酰甘油酰基转移酶的抑制率分别为 96%、90%、67%,乙酸乙酯和正丁醇提取物对甘油-3-磷酸酰基转移酶的抑制率分别为 81%和 77%,且乙酸乙酯提取物降低血清瘦素(高血脂症指标物)和胰岛素(肥胖标志物)的能力显著优于对照组^[42]. K.S.Lee 等的研究显示,晚红瓦松的水提取物可显著降低小鼠(高脂喂养)血清中的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平^[43]. S.J.Lee 等的研究显示,晚红瓦松的乙醇提取物与临床药物组合能明显降低糖尿病大鼠(由链脲佐菌素诱导的)的血糖和血脂,这一结果可能与乙醇提取物具有较高含量的酚类和黄酮类化合物有关^[44].

J.H.Kim 等在晚红瓦松乙醇提取物中分离出了姜糖酯,且研究显示姜糖酯具有竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶的作用,其中 $IC_{50} = (0.60 \pm 0.20) \mu$ mol/L, $K_i = (1.10 \pm 0.20) \mu$ mol/L,且具有较低的猝灭常数(0.55×10^6 L/mol)和结合常数($0.95 \times$

10^6 L/mol)^[45]. 上述研究表明,晚红瓦松中含有治疗高血脂症或肥胖症的活性成分,因此应进一步加强对其的相关研究,以为治疗高血脂症或肥胖症药物的研究提供参考.

3.5 抗血管生成

血管生成是氧气和营养物质的过量输送而导致的一种慢性疾病. H.D.Cho 等研究发现,晚红瓦松的乙醇提取物在 10~20 μ g/mL 范围内可明显抑制脐静脉内皮细胞的血管内皮生长因子的增殖,该增殖是通过抑制 PI3K/Akt/mTOR、MAPK/p38、MAPK/ERK、FAK-Src 和 VEGF-VEGFR2 信号通路实现的^[46].

3.6 抗破骨细胞分化

K.S.Shim 等研究了晚红瓦松水提取物抑制破骨细胞分化的作用机制,结果显示在水提取物中分离出的槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖苷和没食子酸能够抑制 RANKL 诱导的 NFATc1 的表达,从而可以防止破骨细胞分化和骨丢失^[47]. 这表明,晚红瓦松具有治疗骨疾病的潜力.

3.7 抗肝纤维化

S.Koppula 等^[48]的研究显示,0.5 mg/mL 和 0.1 mg/mL 的晚红瓦松提取物对 HSC-T6 细胞的凋亡率分别为 17% ($p < 0.01$) 和 27% ($p < 0.001$),而水飞蓟素(0.05 mg/mL)对 HSC-T6 细胞的凋亡率为 26% ($p < 0.001$). 这表明,晚红瓦松提取物可作为治疗肝纤维化的潜在药物.

3.8 抗菌

S.M.Kim 等利用纸片琼脂扩散试验对晚红瓦松提取物的抗菌性能进行了试验,结果发现晚红瓦松提取物抑制 *Listeria monocytogenes*、*Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus aureus* 和 *Malassezia furfur* 的能力强于卡那霉素^[49]. J.W.Lee 研究发现,晚红瓦松中的肽组分对 *Escherichia coli*、*Bacillus cereus* 和 *Bacillus subtilis* 的抑制作用与对照组相近^[41]. 上述研究表明,晚红瓦松提取物具有良好的抑菌活性.

3.9 抗胆碱酯酶

J.H.Kim 等^[20]的研究显示,在晚红瓦松中分离出的(2R,3R)-表儿茶素-3,5-二没食子酸酯对 BuChE 的抑制作用($IC_{50} = (17.80 \pm 3.80) \mu$ g/mL)优于 AChE($IC_{50} = (58.30 \pm 2.40) \mu$ g/mL).

利用分子对接软件模拟(2R,3R)-表儿茶素-3,5-二没食子酸酯与 BuChE 的活性部位的结合方式发现,受体-配体存在 6 种氢键关系. 以上研究表明,(2R,3R)-表儿茶素-3,5-二没食子酸酯是一种胆碱酯抑制剂.

4 可食用性

E.J.Na 等研究开发了一种含有晚红瓦松乙醇提取物的保健用果汁,其与高脂饮食联用对肥胖相关的疾病具有一定的辅助治疗效果,其机制可能与该果汁可降低体重、血脂水平以及减少脂肪堆积有关^[50]. J.M.Kim 等研究发现,添加晚红瓦松后的香肠和清粥酱,其在 pH 值、质地、水分、总多酚、抗氧化性等方面都显著优于添加前,其原因可能是晚红瓦松能够对香肠、清粥酱的理化性质和功能性质产生影响^[51]. S.H.Kim 等的研究表明,晚红瓦松二氯甲烷提取物可明显促进 3T3-L1 细胞的脂质代谢^[52]. 以上研究表明,晚红瓦松不仅可作为药物资源,还可作为食用性植物,且具有良好的保健功能.

5 结论

综上所述,目前已在晚红瓦松中分离和检测出了 68 种成分. 晚红瓦松提取物及其分离出的组分不仅在抗癌、抗炎、抗血脂和降糖等方面表现出了良好的潜在药用价值,而且还具有可食用性和保健功能. 但目前对晚红瓦松的研究还处于初级阶段,其药理活性、可食用性仍然多集中在粗提取物方面,而对其单一活性成分的药理作用机制的研究较少. 今后需联用多种方法(如活性追踪、多方法富集、高场核磁测试)对晚红瓦松的活性成分进行分离与鉴定,并在构效关系的解释和临床证据评判等方面加强研究,以为瓦松属植物的进一步开发和利用提供理论基础与科学依据.

参考文献:

- [1] 尹秀梅,王思宏. 长白山景天科植物品种、植物成分及酶抑制活性的研究进展[J]. 延边大学学报(自然科学版),2015,41(1):89-94.
- [2] EID O, EZZAT S, GONAIID M, et al. Crassulaceae (chemistry and pharmacology) - A review[J]. Future Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018,4

- (2):234-240.
- [3] 尹秀梅,金春梅,王思宏. 长白山地区钝叶瓦松茎提取物的成分及活性研究[J]. 中草药,2017,48(5):859-862.
- [4] YIN X M, ZHANG J D, WANG S H. Chemical constituents of the stems of *Orostachys malacophyllus* [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2020,56(4):740-742.
- [5] 李承范,王思宏,李东浩. 狼爪瓦松、钝叶瓦松和库页红景天提取物的红外光谱分析[J]. 中华中医药学刊,2018,36(10):2386-2388.
- [6] 李承范,王思宏,李东浩. 狼爪瓦松提取物的抗氧化活性的研究[J]. 食品科技,2015,40(4):285-288.
- [7] YOON Y K, WOO H J, KIM Y C. *Orostachys japonicus* inhibits expression of the TLR4, NOD2, iNOS, and COX-2 genes in LPS-stimulated human PMA-differentiated THP-1 cells by inhibiting NF- κ B and MAPK activation[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2015,2015:682019.
- [8] KIM S H, RYU D S, LEE H S, et al. Acute oral toxicity of the ethyl acetate fraction of *Orostachys japonicus* in mice [J]. Pharmaceutical Biology, 2014,52(10):1345-1350.
- [9] PARK H J, YOUNG H S, KIM J O, et al. A study on the chemical constituents of *Orostachys japonicus* A. Berger[J]. Korean Journal of Pharmacognosy, 1991,22(2):78-84.
- [10] PARK H J, LIM S C, LEE M S, et al. Triterpene and steroids from *Orostachys japonicus*[J]. Korean Journal of Pharmacognosy, 1994,25(1):20-23.
- [11] PARK J G, PARK J C, HUR J M, et al. Phenolic compounds from *Orostachys japonicus* having anti-HIV-1 protease activity[J]. Natural Product Sciences, 2000,6(3):117-121.
- [12] SANG H S, JUNG W J, KIM Y C. A novel flavonol lyxoside of *Orostachys japonicus* herb[J]. Natural Product Letters, 2002,16(1):29-32.
- [13] LEE S, PAEK S H, KIM S K, et al. Triterpenoids from *Orostachys japonicus* [J]. Natural Product Sciences, 2004,10(6):306-309.
- [14] YOON N Y, MIN B S, LEE H K, et al. A potent anti-complementary acylated sterol glucoside from *Orostachys japonicus* [J]. Archives of Pharmacal Research, 2005,28(8):892-896.
- [15] CHOI S Y, CHUNG M J, SEO W D, et al. Inhibitory effects of *Orostachys japonicus* extracts on the formation of N-nitrosodimethylamine[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006,54(16):6075-6078.
- [16] KIM H J, LEE J Y, KIM S M, et al. A new epicatechin gallate and calpain inhibitory activity from

- Orostachys japonicus* [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(1):73-76.
- [17] MA C J, JUNG W J, LEE K Y, et al. Calpain inhibitory flavonoids isolated from *Orostachys japonicus* [J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2009, 24(3):676-679.
- [18] LEE J H, LEE S J, PARK S, et al. Characterisation of flavonoids in *Orostachys japonicus* A. Berger using HPLC-MS/MS: contribution to the overall antioxidant effect [J]. *Food Chemistry*, 2010, 124(4):1627-1633.
- [19] ZHANG H Y, OH J S, JANG T S, et al. Glycolipids from the aerial parts of *Orostachys japonicus* with fatty acid synthase inhibitory and cytotoxic activities [J]. *Food Chemistry*, 2012, 131(4):1097-1103.
- [20] KIM J H, LEE S H, LEE H W, et al. (–)-Epicatechin derivate from *Orostachys japonicus* as potential inhibitor of the human butyrylcholinesterase [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 91:1033-1039.
- [21] JANG M R, CHOI H Y, KIM G H. Phenolic components rich ethyl acetate fraction of *Orostachys japonicus* inhibits lipid accumulation by regulating reactive oxygen species generation in adipogenesis [J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2019, 43(8):e12939.
- [22] MIN J, SEO C, PARK H J, et al. Flavonoid profiling analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 2019, 40(12):1162-1166.
- [23] PARK S B, LEE D S, KANG J Y, et al. Protective effect on neuronal cells of *Orostachys japonicus* A. Berger extract against reactive oxygen species-induced neuronal cytotoxicity and active compounds [J]. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 2017, 49(5):524-531.
- [24] NUGROHO A, KIM M H, HAN Y R, et al. High-performance liquid chromatographic quantification of flavonol glycosides in *Orostachys* species [J]. *Natural Product Sciences*, 2012, 18(1):32-38.
- [25] JUNG D J, CHOE T B. Antioxidant activities and anti-aging effects of *Orostachys japonicus* A. Berger extracts [J]. *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, 2016, 33(2):361-373.
- [26] CHO Y J. Antioxidative and biological activity of extracts from *Orostachys japonicus* [J]. *Journal of Applied Biological Chemistry*, 2017, 60(4):293-300.
- [27] JIN D H, KIM H S, SEONG J H, et al. Comparison of total phenol, flavonoid contents, and antioxidant activities of *Orostachys japonicus* A. Berger extracts [J]. *Journal of Environmental Science International*, 2016, 25(5):695-703.
- [28] KIM Y I, PARK S W, YOON Y K, et al. *Orostachys japonicus* inhibits the expression of MMP-2 and MMP-9 mRNA and modulates the expression of iNOS and COX-2 genes in human PMA-differentiated THP-1 cells via inhibition of NF- κ B and MAPK activation [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 12(1):657-662.
- [29] RYU D S, KIM S H, KWON J H, et al. *Orostachys japonicus* induces apoptosis and cell cycle arrest through the mitochondria-dependent apoptotic pathway in AGS human gastric cancer cells [J]. *International Journal of Oncology*, 2014, 45(1):459-469.
- [30] KIM J H, NAM G S, KIM S H, et al. *Orostachys japonicus* exerts antipancreatic cancer activity through induction of apoptosis and cell cycle arrest in PANC-1 cells [J]. *Food Science & Nutrition*, 2019, 7(11):3549-3559.
- [31] IM D S, LEE J M, LEE J S, et al. Inhibition of collagenase and melanogenesis by ethanol extracts of *Orostachys japonicus* A. Berger: possible involvement of Erk and Akt signaling pathways in melanoma cells [J]. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 2017, 49(10):945-953.
- [32] KWON J H, KIM J H, RYU D S, et al. Anticancer effect of the ethyl acetate fraction from *Orostachys japonicus* on MDA-MB-231 human breast cancer cells through extensive induction of apoptosis, cell cycle arrest, and antimetastasis [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019, 2019:8951510.
- [33] LEE G S, LEE H S, KIM S H, et al. Anti-cancer activity of the ethyl acetate fraction from *Orostachys japonicus* for modulation of the signaling pathway in HepG2 human hepatoma cells [J]. *Food Science and Biotechnology*, 2014, 23(1):269-275.
- [34] RYU D S, LEE H J, KWON J H, et al. Anticancer effect of ethyl acetate fraction from *Orostachys japonicus* on HT-29 human colon cancer cells by induction of apoptosis through caspase-dependent signaling pathway [J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 2018, 11(5):330-335.
- [35] WON Y S, LEE J H, KWON S J, et al. Anticancer effects of cultivated *Orostachys japonicus* on human prostate cancer cells [J]. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 2014, 43(1):67-73.
- [36] JOO S H, JANG E Y, KIM Y C. Effect of

- Orostachys japonicus* on apoptosis and autophagy in human monocytic leukemia cell line THP-1 via inhibition of NF- κ B and phosphorylation of p38 MAPK[J]. Journal of Korean Medicine, 2019, 40 (2):35-50.
- [37] LEE K S, KIM S W, LEE H S. *Orostachys japonicus* induce p53-dependent cell cycle arrest through the MAPK signaling pathway in OVCAR-3 human ovarian cancer cells[J]. Food Science & Nutrition, 2018, 6(8):2395-2401.
- [38] LEE H S, BILEHAL D, LEE G S, et al. Anti-inflammatory effect of the hexane fraction from *Orostachys japonicus* in RAW 264.7 cells by suppression of NF- κ B and PI3K-Akt signaling[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5 (3): 1217-1225.
- [39] JEONG J H, RYU D S, SUK D H, et al. Anti-inflammatory effects of ethanol extract from *Orostachys japonicus* on modulation of signal pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 cells[J]. BMB Rep, 2011, 44(6):399-404.
- [40] MYUNG N Y. The inhibitory effect of *Orostachys japonicus* on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice[J]. The Korea Journal of Herbology, 2014, 29(4):29-34.
- [41] LEE J W. Studies on the antimicrobial and anti-inflammatory effects of the *Orostachys japonicus* peptide fractions[J]. Journal of Knowledge Information Technology and Systems, 2018, 13 (4): 499-507.
- [42] KIM S G, POUDEL A, KIM D K, et al. Anti-obesitic effect of *Orostachys japonicus* in rats model fed a hyperlipidemic diet[J]. Natural Product Sciences, 2011, 17(2):117-122.
- [43] LEE K S, LEE H S. Anti-obesity effects of the water extract from *Orostachys japonicus* in high-fat diet-fed mice[J]. Microbiology and Biotechnology Letters, 2017, 45(4):284-290.
- [44] LEE S J, SHIN J H, KANG S K, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Orostachys japonicus* with medicinal herbs in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition, 2013, 42 (4):587-594.
- [45] KIM J H, KIM H Y, YANG S Y, et al. Inhibitory activity of (–)-epicatechin-3,5-*O*-digallate on α -glucosidase and *in silico* analysis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 107:1162-1167.
- [46] CHO H D, LEE K W, WON Y S, et al. Cultivated *Orostachys japonicus* extract inhibits VEGF-induced angiogenesis via regulation of VEGFR2 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 256:112664.
- [47] SHIM K S, HA H, KIM T, et al. *Orostachys japonicus* suppresses osteoclast differentiation by inhibiting NFATc1 expression[J]. American Journal of Chinese Medicine, 2015, 43(5):1013-1030.
- [48] KOPPULA S, YUM M J, KIM J S, et al. Anti-fibrotic effects of *Orostachys japonicus* A. Berger (Crassulaceae) on hepatic stellate cells and thioacetamide-induced fibrosis in rats[J]. Nutrition Research and Practice, 2017, 11(6):470-478.
- [49] KIM S M, PARK J H, BOO H O, et al. *In vitro* comparison of biological activities of solvent fraction extracts from *Orostachys japonicus*[J]. Korean Journal of Plant Resources, 2017, 30 (2): 133-143.
- [50] NA E J, KIM D J, KIM J H, et al. Recent trends in anti-obesity and anti-inflammatory studies in modern health care[J]. Technol Health Care, 2019, 27(5):519-530.
- [51] KIM J M, LEE M H, LEE J S. Quality characteristics of sausage prepared with *Orostachys japonicus* powder[J]. Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition, 2018, 47 (10): 1036-1043.
- [52] KIM S H, LEE H S. The lipid efflux effects of dichloromethane extract from *Orostachys japonicus* in 3T3-L1 adipocyte cells[J]. Korean Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 51(4):514-520.