

# 熊果苷及其合酶的研究进展

林 凯<sup>1</sup>, 王仕玉<sup>2</sup>, 郭凤根<sup>1\*</sup><sup>1</sup>云南农业大学农学与生物技术学院; <sup>2</sup>云南农业大学园林园艺学院, 昆明 650201

**摘要:**熊果苷是一种重要的天然产物,在医药、化妆品、食品等领域有着广泛应用。它存在于多种植物中,但含量普遍较低。熊果苷合酶是熊果苷生物合成的关键酶,它催化对苯二酚和糖基生成熊果苷。本文从熊果苷的应用价值、植物来源、植物体内熊果苷的生物合成途径、熊果苷合酶的酶学特性等4个方面综述了国内外的相关研究进展,以期为进一步生产利用熊果苷提供理论参考。

**关键词:**熊果苷;熊果苷合酶;研究进展

中图分类号: Q946.8

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.S.040

## Research Progress on Arbutin and Arbutin Synthase

LIN Kai<sup>1</sup>, WANG Shi-yu<sup>2</sup>, GUO Feng-gen<sup>1\*</sup><sup>1</sup>College of Agronomy and Biotechnology, Yunnan Agricultural University;<sup>2</sup>College of Horticulture and Landscape, Yunnan Agricultural University, Kunming 650201, China

**Abstract:** Arbutin is an important natural product, which has been widely used in medicine, cosmetics, food and other fields. It occurred in many plants but its contents were generally low. Arbutin synthase is the key enzyme for arbutin biosynthesis. It can catalyze the reaction of hydroquinone and carbonyl group to arbutin. In order to provide a theoretical reference for the further production and utilization of arbutin, this article reviewed the research progress on arbutin and arbutin synthase from application value, plant resources and biosynthesis pathway of arbutin and the enzymatic properties of arbutin synthase.

**Key words:** arbutin; arbutin synthase; research progress

熊果苷(arbutin)最早在熊果 *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. 的叶中被发现,故命名为熊果苷<sup>[1]</sup>。它是一种对苯二酚的衍生物,其化学名为4-羟基苯基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷<sup>[2]</sup>。它在许多方面有着重要的应用,如:抗微生物感染<sup>[3]</sup>、美白<sup>[4]</sup>、抗炎<sup>[5]</sup>、抗氧化<sup>[6]</sup>等。熊果苷广泛存在于许多高等植物中,在杜鹃花科、虎耳草科等植物中含量较高。植物体内合成熊果苷时需要经过莽草酸途径、后分支酸途径后得到对苯二酚,对苯二酚再和UDPG在熊果苷合酶的催化下得到熊果苷;生物工程手段则提供对苯二酚和糖基供体来生产熊果苷。但无论是植物体合成熊果苷还是生物工程技术生产熊果苷,其关键限制因素为熊果苷合酶。故熊果苷合酶的活性、底物特异性将直接影响着熊果苷合成的速率和产量。为进一步开发利用熊果苷资源,本文从熊果苷的应

用价值、植物来源、植物体内熊果苷的生物合成途径、熊果苷合酶的酶学特性等4个方面综述国内外的相关研究进展。

## 1 熊果苷的应用价值

### 1.1 抗菌消炎作用

由于熊果多分布于欧洲、北美地区,故欧美地区在熊果及熊果苷药用方面研究较早。早在20世纪90年代,德国E委员会就曾报道:熊果汁可以作为尿道感染的治疗药,但是由于其代谢产物氢醌潜在的毒性,故仅作短期治疗用<sup>[7]</sup>。欧洲药品管理局(EMA)的评估报告中也提到:含有熊果苷成分的一些植物具有治疗尿道感染的作用,如熊果<sup>[8]</sup>。日本12版药典将熊果叶作为生药收录,有抗菌消炎的作用<sup>[9]</sup>。近期的研究发现:熊果苷没有直接的抗菌活性,但其代谢产物氢醌对尿道病原菌显示出强大的抗菌活性,尤其是对粪肠球菌尿原性菌株表现出极强的抗菌作用,这可能与粪肠球菌的 $\beta$ -葡糖苷酶可以将熊果苷转化成氢醌有关<sup>[3]</sup>。在抗炎症方面,

收稿日期:2018-08-06 接受日期:2018-09-04

基金项目:国家自然科学基金(81360610)

\*通信作者 Tel:86-018088231685; E-mail: yngfg@sina.cn

熊果苷可以抑制诱导型一氧化氮合酶的产生、显著降低促炎性细胞因子和其他炎症相关基因的表达<sup>[5]</sup>。熊果苷和其他药物在炎症治疗方面具有协同治疗作用,如:熊果苷与甘草甜素在治疗佐剂性关节炎和恶唑酮诱导的小鼠耳肿胀方面具有协同治疗作用<sup>[10]</sup>、熊果苷和卡维地洛可以协同治疗降低炎症组织的损伤<sup>[11]</sup>。

### 1.2 美白作用

从上世纪90年代开始,熊果苷逐渐应用于美白类化妆品中。由于酪氨酸酶是黑色素合成过程的关键酶之一,熊果苷则可以抑制黑色素细胞的酪氨酸酶活性,有效阻断了黑色素的合成途径,从而具有显著的美白效果<sup>[12-14]</sup>。近年来,国内外对熊果苷美白方面研究主要集中于熊果苷在色素沉积皮肤疾病方面的临床疗效和熊果苷与其他美白物质的美白效果比较。Nakajima M等<sup>[4]</sup>比较含熊果苷、合成鞣花酸和含鞣花酸的植物提取物对黄褐斑患者的有效性,熊果苷组黑色素水平显著降低。白桦等<sup>[15]</sup>发现复方熊果苷乳膏对黄褐斑治疗效果优于白芷祛斑膏,其有效率为87.50%。此外,熊果苷的美白效果不仅运用在皮肤美白方面,还可以用于提升珍珠的颜色和色泽<sup>[16]</sup>。

### 1.3 抗氧化作用

熊果苷可以通过诱捕自由基起到抗氧化的作用。Bang S H等<sup>[6]</sup>发现:皮肤表面的微生物群可以水解熊果苷,让其具有更强的自由基清除活性。Omori A等<sup>[17]</sup>证实了迷迭香酸和熊果苷的协同作用可用于预防和治疗骨质疏松症方面的骨疾病,其机理是通过抑制超氧化物和下调NFATc1的表达。熊果苷还可以作为抗氧化剂,被用于减缓脂质类食品、化妆品的氧化<sup>[18]</sup>。熊果苷的抑制脂质过氧化的性质还可以用于抗胃溃疡<sup>[19]</sup>。此外, Farzanegi P

等<sup>[20]</sup>利用定期游泳运动训练和使用熊果苷作为抗氧化剂补充剂来保护心脏组织免受糖尿病引起的氧化应激反应。

### 1.4 其他作用

在医药领域,熊果苷具有止咳平喘的功效,传统止咳中药材岩白菜的主要药用成分之一就是熊果苷<sup>[21]</sup>,但是近5年来对于熊果苷在止咳平喘方面的研究报道很少;熊果苷可以抑制恶性黑色素瘤细胞的生长,具有抗癌活性<sup>[22]</sup>;熊果苷还可以预防脑细胞损伤,对于缺血再灌注损伤后脑细胞有着一定的保护作用<sup>[23]</sup>。在食品领域,熊果苷诱导能够提高 $\beta$ -D-葡萄糖苷酶酶活,增加葡萄酒香气成分,改善葡萄酒品质<sup>[24]</sup>。在日用品领域,熊果苷可用于生产一些白蚁诱杀剂<sup>[25]</sup>、驱蚊爽肤水<sup>[26]</sup>,也是瞬冷降温冰袋制冷剂的成分之一<sup>[27]</sup>。此外,熊果苷还具有保存精子<sup>[28]</sup>、缓解电离辐射诱导的细胞凋亡<sup>[29]</sup>、抑制淋巴组织增生等作用<sup>[30]</sup>。

## 2 熊果苷的植物来源

熊果苷广泛存在于许多高等植物中,尤其是在虎耳草科、杜鹃花科、蔷薇科、菊科植物中熊果苷分布较多,它们的含量见表1,虎耳草科植物厚叶岩白菜是熊果苷含量最高的植物。在高丛珍珠梅 *Sorbaria arborea* Schneid. 的枝条<sup>[31]</sup>、矮生二裂叶委陵菜 *Potentilla bifurca* Linn. var. *humilior* Rupr. et Osten-Sacken 的全草<sup>[32]</sup>、雪菊 *Coreopsis tinctoria* Nutt. 的花<sup>[33]</sup>、牛蒡 *Arctium lappa* L. 的地上部分<sup>[34]</sup>、千屈菜 *Lythrum salicaria* L. 全草<sup>[35]</sup>、八月瓜 *Holboellia latifolia* Wall 的果皮<sup>[36]</sup>、排钱草 *Phyllodium pulchellum* (L.) Desv. 的地上部分<sup>[37]</sup>、南岭栲 *Castanopsis fordii* Hanc 的叶<sup>[38]</sup>和绵萆薢 *Dioscorea septemloba* Thunbt 的根<sup>[39]</sup>等植物原料中也检测出熊果苷,但无含量报道。

表1 含熊果苷的植物资源

Table 1 Occurrence of arbutin in plant kingdom

植物学名 Scientific names	科和属 Families and genera	部位及含量 Arbutin contents in various organs
岩白菜 <i>Bergenia pururascens</i> (Hook. f. et Thoms.) Engl. <sup>[21]</sup>	虎耳草科岩白菜属	根1.4%,根状茎0.40%~1.72%,叶柄2.78%,叶片1.51%~6.36%
厚叶岩白菜 <i>Bergenia crassifolia</i> (L.) Fritsch. <sup>[40]</sup>	虎耳草科岩白菜属	叶片12.3%
秦岭岩白菜 <i>Bergenia scopulosa</i> T. P. Wang <sup>[41]</sup>	虎耳草科岩白菜属	根状茎0.534%~1.832%
睫毛岩白菜 <i>Bergenia ciliata</i> (Haw.) Sternb. <sup>[40]</sup>	虎耳草科岩白菜属	叶片1.357%
越橘 <i>Vaccinium Vitis-Idaea</i> <sup>[42]</sup>	杜鹃花科越橘属	枝条0.1776%,叶芽2.816%,叶片0.4453%,花芽1.4002%,果实0.2053%
杜香 <i>Ledum palustre</i> L. <sup>[40]</sup>	杜鹃花科杜香属	全草0.156%

续表 1 (Continued Tab. 1)

植物学名 Scientific names	科和属 Families and genera	部位及含量 Arbutin contents in various organs
熊果 <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng. <sup>[43]</sup>	杜鹃花科熊果属	叶片 7~9%
西洋梨 <i>Pyrus communis</i> L. <sup>[40]</sup>	蔷薇科梨属	叶片 2.489%, 花 1.413%
梨 <i>Pyrus spp</i> <sup>[44]</sup>	蔷薇科梨属	花 0.2575%
草莓树 <i>Fragaria × ananassa</i> Duch. <sup>[45]</sup>	蔷薇科草莓属	叶 0.295% ~ 0.306%
毛茛白头翁 <i>Piloselloides hirsuta</i> Jeffrey ex Cufod <sup>[46]</sup>	菊科大丁草属	全草 3.89%
杏香兔耳风 <i>Ainsliaea fragrans</i> Champ <sup>[47]</sup>	菊科兔耳风属	根 1.338% ~ 3.579%, 叶柄 0.093% ~ 0.365%, 叶 0.095% ~ 0.338%
卷柏 <i>Selaginella tamariscina</i> Spring <sup>[48]</sup>	卷柏科卷柏属	全草 0.164% ~ 0.327%
手参 <i>Gymnadenia conopsea</i> (L.) R. Br. <sup>[49]</sup>	兰科手参属	根茎 0.0115% ~ 0.0267%
水翁花 <i>Cleistocalyx operculatus</i> Merr. Et Perry <sup>[50]</sup>	桃金娘科水翁属	花蕾 0.055% ~ 0.1545%
马兜铃 <i>Aristolochia debilis</i> Sieb. et Zucc <sup>[40]</sup>	马兜铃科马兜铃属	全草 1.724%
杨梅 <i>Myrica rubra</i> (Lour.) S. et Zucc. <sup>[51]</sup>	杨梅科杨梅属	叶 1.21%
墨角兰 <i>Origanum majorana</i> <sup>[52]</sup>	唇形科牛至属	花和叶 5.13%

### 3 植物体内熊果苷的生物合成途径

构成(图 1):葡萄糖经糖酵解和磷酸戊糖途径分别生成磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)和赤藓糖-4-磷酸

目前推测熊果苷生物合成途径由 3 大主要部分

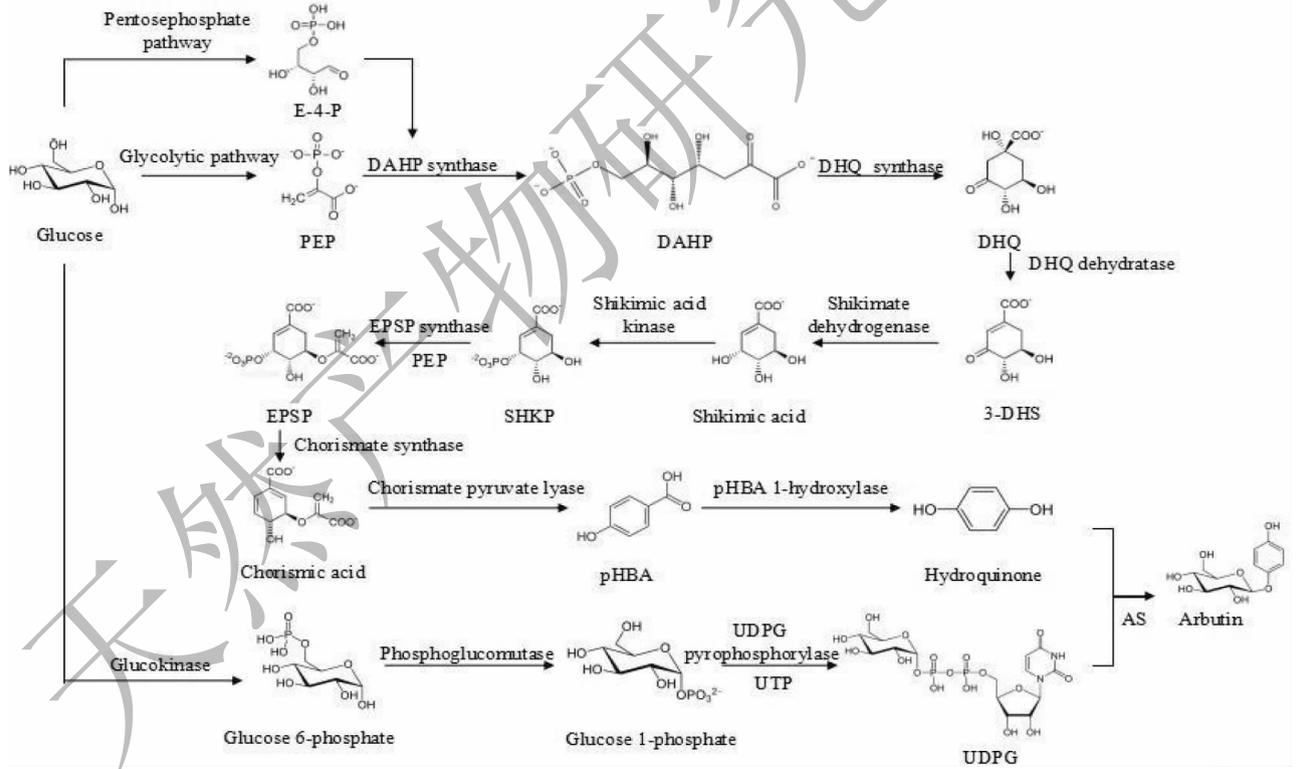


图 1 熊果苷的生物合成途径

Fig. 1 The biosynthesis pathway of arbutin

注: DAHP: 3-脱氧-D-阿拉伯庚酮酸-7-磷酸; PEP: 磷酸-烯醇式丙酮酸; E-4-P: 赤藓糖-4-磷酸; DHQ: 3-脱氢奎宁酸; 3-DHS: 3-脱氢莽草酸; SHKP: 莽草酸 3-磷酸酯; EPSP: 5-烯醇丙酮莽草酸-3-磷酸; pHBA: 4-羟基苯甲醛; UDPG: 尿苷二磷酸葡萄糖; UTP: 尿苷三磷酸; AS: 熊果苷合成酶。

Note: DAHP: 3-deoxy-D-arabinoheptulosate-7-phosphate; PEP: Phospho-enolpyruvate; E-4-P: Erythrose-4-phosphate; DHQ: 3-Dehydroquinic acid; 3-DHS: 3-Dehydroshikimic acid; SHKP: Shikimate 3-phosphate; EPSP: 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate; pHBA: 4-Hydroxybenzaldehyde; UDPG: Uridine diphosphate glucose; UTP: Uridine triphosphate; AS: Arbutin synthase.

(E4P),两者在 3-脱氧-阿拉伯庚酮糖酸-7-磷酸(DAHP)合成酶的催化下进入莽草酸途径,经过莽草酸途径和后分支酸途径中一系列酶促反应,最终合成对苯二酚<sup>[53]</sup>;葡萄糖经过葡萄糖激酶、磷酸葡萄糖变位酶和尿苷二磷酸葡萄糖焦磷酸化酶的催化合成UDPG;最后,对苯二酚和UDPG在熊果苷合酶的催化下生成熊果苷。熊果苷合酶属于糖基转移酶(Glycosyltransferase,GT,EC 2.4.x.y),参与熊果苷生物合成途径最后一步的糖基化反应,是该途径的一种关键酶<sup>[54]</sup>。

## 4 熊果苷合酶的酶学特性研究

熊果苷合酶的催化活性对植物中熊果苷的生物合成起着重要的调控作用,温度、pH值、不同底物、添加物等对熊果苷合酶的催化反应都有重要影响。Hefner等<sup>[55]</sup>使用Dard测定法确定该酶的最适温度及热稳定性,发现AS的最适反应温度为50℃,具有较高的热稳定性;AS拥有2个最适pH值,分别为4.5和6.8,拥有2种最适pH值可能使酶能够在pH值变化的细胞器如液泡中起作用。但赵如奎等<sup>[56]</sup>实验发现熊果苷合酶的最适反应温度为40℃,此时对苯二酚转化率达到为6.35%。为验证AS的底物特异性,Arend等<sup>[57]</sup>选取了不同的酚类物质作底物,在AS的催化下与UDPG进行反应,结果表明AS具有非常低的底物特异性,可以催化许多酚类物质,但对苯二酚是AS的最佳底物,4-氯-2-甲基苯酚、3-甲氧基苯酚、间苯二酚和苯酚作底物时的相对酶活分别为对苯二酚的19.0%、10.9%、8.7%和5.1%。金属离子和其他添加物也会影响AS的活性:金属离子Ca<sup>2+</sup>和Mn<sup>2+</sup>对AS的活性有轻微的抑制(抑制率分别为24.4%和24.7%);Co<sup>2+</sup>和Zn<sup>2+</sup>对AS的活性有强烈的抑制(抑制率分别为54.2%和87.4%);二氯酚对AS也具有显著抑制作用,但反应可逆;Hg<sup>2+</sup>能完全抑制AS的酶促反应,但加入20mMβ-巯基乙醇后可以恢复65%的活性;Mg<sup>2+</sup>可以使AS的转化率提升到168.3%<sup>[57,58]</sup>。此外加入黄胶原也可以提高AS的转化率<sup>[59]</sup>。Huma等人<sup>[60]</sup>用同源建模的方法预测出N-(正丁基)硫代磷酸三胺和苯基磷酸二甲酯对AS的酶促反应具有抑制作用,其原理为上述2种成分容易与AS的酶活性位点相结合从而抑制AS的酶促反应。

## 5 小结

综上所述,虽然熊果苷可以应用于许多领域,且

许多新的作用被逐渐发现,但目前熊果苷主要还是被用作一种黑色素抑制剂,用于美白护肤以及治疗色素沉积等皮肤病。在熊果苷的植物来源方面,杜鹃花科、虎耳草科等植物中含量较高,但含量的高低还受到植物样品的产地、生长时间、采收部位、提取方法、测定方法等多方面的影响。考虑到经济效益,工业上大规模生产熊果苷主要通过化学合成的方法,但是该方法的副产物较多、回收率不高。相对而言,用生物工程技术合成熊果苷的反应条件比较温和,安全稳定,产物单一,回收率高,其中熊果苷合酶的活性是熊果苷合成速率和产量的限制因素。建议深入研究熊果苷生物合成的分子调控机理,为熊果苷的合成生物学奠定基础。

## 参考文献

- 1 Zhang GM(张明光), *et al.* Progress in the synthesis and detection of arbutin[J]. *Chem Ind Times*(化工时刊), 2006, 20(12):61-64.
- 2 Jinag LY(姜丽艳). Enzymatic preparation of acetylated arbutin and its biological activity[D]. Changchun: Jilin University(吉林大学), 2017.
- 3 Jurica K, *et al.* Arbutin and its metabolite hydroquinone as the main factors in the antimicrobial effect of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) leaves[J]. *J Herb Med*, 2017, 8:17-23.
- 4 Nakajima M, *et al.* Arbutin Increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity[J]. *Pigm Cell Melanoma R*, 1998, 11(1):12-17.
- 5 Lee HJ, *et al.* Anti-inflammatory effects of arbutin in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells[J]. *Inflamm Res*, 2012, 61:817-825.
- 6 Bang SH, *et al.* Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. [J]. *J Cosmet Dermatol-US*, 2008, 7:189-193.
- 7 Zheng XY(郑肖莹). Recent research on the application of botanical drugs in European and American countries(continued) for the treatment of kidney, urethra and prostate diseases[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 1998, 11:56.
- 8 Migas P, *et al.* The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics[J]. *Phytochem Lett*, 2015, 13:35-40.
- 9 Wu CS(吴树春). High performance liquid chromatography analysis of natural drugs in Japanese pharmacopoeia(12th edition)[J]. *Northwest Pharm J*(西北药学杂志), 1992, 7(3):27-29.

- 10 Wang P, *et al.* Therapeutic effect of arbutin combined with glycyrrhizin on immune-inflammation[J]. *Chin J Inform Tradit Chin Med*, 2009, 16(1):31-33.
- 11 Pecivová J, *et al.* Arbutin and decrease of potentially toxic substances generated in human blood neutrophils[J]. *Interdiscipl Toxicol*, 2014, 7:195-200.
- 12 Sun JY(孙竞阳), *et al.* Synthesis, characterization and whitening activity of arbutin analogues[J]. *Chin J Med Chem*(中国药物化学杂志), 2017, 27:267-273.
- 13 Zhang G(张岗), *et al.* Correlation between whitening activity and arbutin content in different polar extracts of *Gerbera piloselloides*[J]. *Chem Bioeng*(化学与生物工程), 2018, 35:30-34.
- 14 Chakraborty AK, *et al.* Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes[J]. *Pigm Cell Melanoma R*, 1998, 11:206-212.
- 15 Bai H(白桦), *et al.* Therapeutic effect of compound arbutin cream on 48 cases of aged chloasma[J]. *Chin J Aesthet Med*(中国美容医学杂志), 2014, 23:1545-1548.
- 16 Yu FF(于非非), *et al.* The effects of arbutin and valproic acid on shell color in *Pteria penguin*[J]. *Genom Appl Biol*(基因组学与应用生物学), 2016, 35:1409-1414.
- 17 Omori A, *et al.* Rosmarinic acid and arbutin suppress osteoclast differentiation by inhibiting superoxide and NFATc1 downregulation in RAW 264.7 cells[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3:483.
- 18 Khalilpour A, *et al.* Evaluation of antioxidant stability of arbutin and pyrus boissieriana buhse leaf extract[J]. *Int J Mol Cell Med*, 2013, 2(2):86.
- 19 Taha MM, *et al.* Gastroprotective activities of turnera diffusa Willd. ex Schult. revisited: Role of arbutin. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141:273-281.
- 20 Farzanegi P, *et al.* Effect of swimming training and arbutin supplement on cardiac antioxidant enzymes and oxidative stress in diabetic rats. [J]. *J Gorgan U Med Sci*, 2015, 16:1814-1819.
- 21 Jinag HJ(姜洪君), *et al.* Comparison of arbutin contents from *Bergenia purpurascens* in Yunnan [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2010, 35:1812-1814.
- 22 Wang Z, *et al.* Medical frontier forum and national conference on cancer pharmacology and chemotherapy[C]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013.
- 23 Zhang YG(张永刚), *et al.* Effects of arbutin on cerebral ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Prog in Mod Biomed*(现代生物医学进展), 2014, 14:1146-1466.
- 24 Peng S(彭帅), *et al.* Influence of  $\beta$ -D-glycosidase enzymes induced by arbutin on aroma of grape wine[J]. *Sci Technol Food Ind*(食品工业科技), 2016, 37:170-175.
- 25 He B(贺彬). A termite pheromone attractant and a termite trap using the attractant[P]. CN104522082 A, 2015.
- 26 Guo Q(郭琴). A mosquito repellent toner [P]. CN105616301 A, 2016.
- 27 Wang G(王钢). A medical cold cold cooling ice pack[P]. CN106188637 A, 2016.
- 28 Aboagla ME, *et al.* Arbutin's suppression of cryodamage in goat sperm and its mechanism of cryoprotection[J]. *Theriogenology*, 2011, 76:538-546.
- 29 Wu LH, *et al.* Arbutin, an intracellular hydroxyl radical scavenger, protects radiation-induced apoptosis in human lymphoma U937 cells. [J]. *Apoptosis*, 2014, 19:1654-1663.
- 30 Mi JK, *et al.* Role of metabolism by intestinal bacteria in arbutin-induced suppression of lymphoproliferative response *in vitro*[J]. *Biomol Ther*, 2012, 20:196-200.
- 31 Wang J(王健). Study on chemical constituents and biological activity of *Sorbaria arborea* Schneid [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology(陕西科技大学), 2016.
- 32 Yu T(余涛). Study on chemical constituents of *Potentilla bifurca* Linn [D]. Xining: Qinghai Normal University(青海师范大学), 2017.
- 33 Song YW(宋焯威). Study on whitening active substance in *Coreopsis tinctoria* nutt [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University(沈阳农业大学), 2016.
- 34 Erenler R, *et al.* Isolation and identification of chemical constituents from *Origanum majorana* and investigation of anti-proliferative and antioxidant activities[J]. *J Sci Food Agric*, 2016, 96:822-836.
- 35 Jinag B(江波), *et al.* Chemical constituents from *Lythrum salicaria* L. [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2015, 50:1190-1195.
- 36 Zhang XX(张晓旭). Research on separation and analysis of total triterpenes in *Akebia trifoliata* peel [D]. Jishou: Jishou University(吉首大学), 2017.
- 37 Fang YC(范亚楚), *et al.* Chemical constituents from *Phyllocladum pulchellum*[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2017, 39:1195-1198.
- 38 Liu ZB(刘章彬), *et al.* Isolation and identification of polyphenols from the leaves of *Castanopsis fordii* hance [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29(1):67-73.
- 39 Chao LP(晁利平), *et al.* Isolation and structural identification of constituents from *Dioscoreae spongiosae* Rhizoma [J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med*(天津中医药大学学报), 2016, 35:336-339.

- 40 Rychlin Ska I, *et al.* Quantitative determination of arbutin and hydroquinone in different plant materials by HPLC. [J]. *Not Bot Horti Agrobo*, 2012, 40: 109-113.
- 41 Wang X(王星). Pharmacognostical study of *Bergenia scopulosa* T. P. Wang[D]. Hanzhong; Shaanxi Institute of Technology(陕西理工学院), 2015.
- 42 Luo XL(罗旭璐). Chemical analysis of the original plants and tissue cultures of *Vaccinium dunalianum*[D]. Kunming; Southwest Forestry University(西南林业大学), 2015.
- 43 Panusa A, *et al.* UHPLC-PDA-ESI-TOF/MS metabolic profiling of *Arctostaphylos pungens* and *Arctostaphylos uva-ursi*: A comparative study of phenolic compounds from leaf methanolic extracts. [J]. *Phytochemistry*, 2015, 115: 79-88.
- 44 Fu SH(付士慧). Extraction and application of arbutin in pear flower[D]. Zhengzhou; Henan University of Science and Technology(河南科技大学), 2017.
- 45 Jurica K, *et al.* Quantitative analysis of arbutin and hydroquinone in strawberry tree(*Arbutus unedo* L. Ericaceae) leaves by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Arh Hig Rada Toksiko*, 2015, 66: 197.
- 46 Liu JX(刘建霞). Determination of arbutin in *Piloselloides hirsuta* by HPLC [J]. *Health Care* (保健文汇), 2016, 6: 286-267.
- 47 Li DD(李冬冬). Study on the antibacterial active component and mechanism of *Ainsliaea bonatii* Beauv [D]. Zhengzhou; Henan University(河南大学), 2015.
- 48 Tan WC(谭文超). Determination of arbutin in *Selaginella tamariscina*( Beauv. ) Spring by HPLC-MS/MS method[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2015, 33: 1227-1229.
- 49 Xu XX(徐晓雪), *et al.* Determination of five components in *Gymnadenia Conopsea* rhizoma based on QAMS[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(18): 40-43.
- 50 Qiu HC(邱宏聪), *et al.* Simultaneous determination of two active components in *Flos Cleistocalycis operculati* by high performance liquid chromatography[J]. *World Chin Med*(世界中医药), 2017, 12: 2474-2477.
- 51 Pavlovic D, *et al.* Antimicrobial activity of selected plant species of Genera *arbutus* L. *Bruckenthalia* rchb. *Calluna* salisb. and *Erica* l. (Ericaceae) [J]. *Acta Facul Med Naissen*, 2014, 31(1): 81-85.
- 52 Lukas B, *et al.* Arbutin in marjoram and oregano [J]. *Food Chem*, 2010, 121: 185-190.
- 53 Wang H(汪华), *et al.* Regulation of the biosynthesis pathway of shikimic acid[J]. *Biotechnol Bull*(生物技术通报), 2009, 3: 50-53.
- 54 Guo X(郭淑), *et al.* Research progress of glycosyltransferases in plant secondary metabolic pathways [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*(世界科学技术-中医药现代化), 2012, 14: 2126-2130.
- 55 Hefner T, *et al.* Probing suggested catalytic domains of glycosyltransferases by site-directed mutagenesis. [J]. *Febs J*, 2003, 270: 533.
- 56 Chao RK(赵如奎), *et al.*  $\alpha$ -Arbutin synthesis by  $\alpha$ -cyclodextrin glycosyltransferase [J]. *Chin J Bioprocess Eng*(生物加工过程), 2015, 13(4): 36-41.
- 57 Arend J, *et al.* Hydroquinone:O-glucosyltransferase from cultivated *Rauvolfia*, cells: enrichment and partial amino acid sequences [J]. *Phytochemistry*, 2000, 53: 187-193.
- 58 Hefner T, *et al.* Arbutin synthase, a novel member of the NRD1 beta glycosyl-transferase family, is a unique multifunctional enzyme converting various natural products and xenobiotics. [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2002, 10: 1731-1741.
- 59 Wu Y(吴杨). The study of displaying  $\alpha$ -glucosidase on the cell surface of *E. coli* and bioconversion of hydroquinone to  $\alpha$ -arbutin [D]. Beijing; Beijing University of Chemical Technology(北京化工大学), 2015.
- 60 Huma T, *et al.* Molecular modeling and docking of wheat hydroquinone glucosyl transferase by using hydroquinone, phenyl phosphorodiamate and *n*-(*n* butyl) phosphorothioic triamide as inhibitors [J]. *Bioinform*, 2014, 10: 124.