

鼠尾草酸的生物活性研究进展

夏田娟¹, 毕良武^{1,2*}, 赵振东^{1,2}

¹中国林业科学研究院林产化学工业研究所 生物质化学利用国家工程实验室 国家林业局林产化学工程重点开放性实验室 江苏省生物质能源与材料重点实验室, 南京 210042;

²中国林业科学研究院林业新技术研究所, 北京 100091

摘要: 本文综述了鼠尾草酸抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、对中枢神经系统的作用等, 为鼠尾草酸天然资源的进一步研究与开发提供参考。

关键词: 鼠尾草酸; 抗氧化; 抗炎; 抗菌; 抗肿瘤

中图分类号: TQ351

文献标识码: A

Research Progress in Biological Activities of Carnosic Acid

XIA Tian-juan¹, BI Liang-wu^{1,2*}, ZHAO Zhen-dong^{1,2}

¹Institute of Chemical Industry of Forest Products, CAF; National Engineering Lab. for Biomass Chemical Utilization; Key and Open Lab. on Forest Chemical Engineering, SFA; Key Lab. of Biomass Energy and Material, Jiangsu Province, Nanjing 210042, China;

²Institute of New Technology of Forestry, CAF, Beijing 100091, China

Abstract: The antioxidation, anti-inflammatory, antibacterial, antitumor, the function to central nervous system and other biological activities of carnosic acid were reviewed. The researches could provide reference for the further research and development of natural resources of carnosic acid.

Key words: carnosic acid; antioxidation; anti-inflammatory; antibacterial; anti-tumor

鼠尾草酸(Carnosic acid, 简称 CA)存在于鼠尾草(*Salvia officinalis* L.)、迷迭香(*Rosmarinus officinalis* L.)、三叶鼠尾草(*S. triloba* L.)和快乐鼠尾草(即南欧丹参, *S. sclarea* L.)等植物中, 是迷迭香和鼠尾草的主要抗氧化成分, 为酚型二萜类化合物^[1-2]。鼠尾草酸的外观为无色至淡黄色粉末晶体, 易溶于油脂不溶于水, 具有高效、安全、耐高温等特性^[3-4]。

作为重要的天然化合物, 鼠尾草酸可以通过有机溶剂提取法^[5-7]、匀浆提取法^[8]、超声波辅助提取法^[9,10]、超临界二氧化碳提取法^[11,12]、无机碱液提取法^[13]和过热水法^[14]提取得到; 可以通过柱层析法^[6,15]、pH 值控制沉淀法^[16]、溶剂重结晶法^[17]以及几种方法的联合使用进行纯化。

本文就鼠尾草酸抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、对中枢神经系统的作用等生物活性进行综述。

1 鼠尾草酸的生物活性

1.1 抗氧化活性

对鼠尾草酸的生物活性研究最多的是其抗氧化活性。在加速氧化贮存条件下, 通过定期测定过氧化值、硫代巴比妥酸值、游离脂肪酸含量及茴香胺值等各项参数, 来比较鼠尾草酸与合成抗氧化剂对葵花籽油脂质的抗氧化作用, 实验发现: 随着鼠尾草酸浓度的增加, 其对葵花籽油脂质的抗氧化作用显著增强, 并且显示出了比合成抗氧化剂丁基化羟基甲苯(BHT)和丁基羟基茴香醚(BHA)更强的抗氧化活性^[18-20]。Du等^[21]则指出鼠尾草酸的抗氧化能力指数是BHT、 V_E 的3倍, 但低于BHA。

Wang等^[22]比较了在加热或紫外线照射下鼠尾草酸和常见抗氧化剂BHT和 V_E 对角鲨烯的氧化稳定性的影响, 结果表明: 在加热、UV-A或UV-B照射下, 鼠尾草酸更能有效地抑制角鲨烯氧化, 且鼠尾草酸的抗氧化活性强于BHT和 V_E 。通过比较不同浓度的鼠尾草酸和合成抗氧化剂在鱼油存储中对鱼油的氧化稳定性的影响, 发现鼠尾草酸的抗氧化活性

比 V_E 更强,但仍弱于叔丁基对苯二酚(TBHQ);鼠尾草酸对鱼油的抗氧化作用呈剂量效应关系,鱼油的抗氧化稳定性随着鼠尾草酸添加量的增加而增强;角鲨烯或鱼油中补充 0.2% 鼠尾草酸表现出良好的抗氧化效果,能有效地避免氧化^[23,24]。

Ying 等^[25] 比较了不同浓度的鼠尾草酸对生鲜猪肉色泽等的影响,实验发现:质量分数为 5% 的鼠尾草酸的抗氧化效果总体优于质量分数为 20% 鼠尾草酸的作用效果,较大程度上延缓了肉品的变色及脂肪和蛋白质的氧化。除了浓度会影响鼠尾草酸的抗氧化效果外,温度也会对其有所影响。60 °C 时鼠尾草酸呈剂量依赖性抑制初榨橄榄油原发性和继发性氧化产物的生成,并呈剂量依赖性增强清除自由基的活性;但在 180 °C 时对脂质无氧化防护作用,自由基清除活性能力几乎为零^[26]。

1.2 抗炎活性

Kuhlmann 和 Peng 等^[27,28] 发现抗炎作用效果与抑制生物体内 NO 水平有关,通过以 NO 为参数比较鼠尾草酸、鼠尾草酚、迷迭香酸对新生小鼠神经胶质细胞的炎症效果发现鼠尾草酸是抗炎的主要成分,鼠尾草酸浓度为 1.56 ~ 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 NO 的抑制效果较好,当浓度为 12.5 或 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时效果更为显著。

Kuo 等^[29] 采用脂多糖(LPS)预处理的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 同步比较了迷迭香提取物和纯鼠尾草酸的抗炎特性,研究发现鼠尾草酸是迷迭香提取物中含量最丰富和具有抗炎效果的重要植物化学成分,当鼠尾草酸浓度为 22.5 μM 或 7.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,其抑制炎症效率可以达到 50% (IC_{50})。Hadad 等^[30] 选择在小鼠体内腹膜炎模型中研究类胡萝卜素与鼠尾草酸等酚类化合物的组合物抑制暴露于 LPS 之下的巨噬细胞释放炎症介质的效果,实验发现低浓度的类胡萝卜素和酚类化合物的组合对 LPS 诱导巨噬细胞生成促炎因子具有非常显著的抑制效果。

Oh 等^[31] 系统研究了鼠尾草酸抑制各种皮肤炎症反应及其机制,研究发现 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的鼠尾草酸对人体无毒且可以降低皮层中各种炎症;鼠尾草酸可以阻止诱发皮炎的革兰氏阳性和阴性微生物如痤疮丙酸杆菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌的生长,同时预测鼠尾草酸有望成为抑制皮肤炎症反应的抗炎药物。Lin^[32] 探讨鼠尾草酸能否改善肿瘤坏死因子(TNF- α)所诱导的细胞发炎反应,利用免疫印迹分

析发现采用鼠尾草酸预处理可以降低肿瘤坏死因子(TNF- α)所活化的 ERK、JNK,研究表明在脂肪族细胞中,CA 可以减弱肿瘤坏死因子(TNF- β)诱导的发炎反应。

1.3 抗菌活性

Rozman 和 Wagner 等^[33,34] 发现迷迭香叶子提取物中的鼠尾草酸对不同种类的单核细胞增生李斯特菌、引起龋齿的变形链球菌、粘性链球菌、唾液链球菌等具有抗菌活性。Yuan 等^[35] 对迷迭香中鼠尾草酸的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)活性进行研究,分离精制获得含量为 98.6% 的鼠尾草酸,其对指示菌 MRSA ATCC 33592 和临床分离菌株 MRSA 01 ~ 08 的最低抑菌浓度范围为 8 ~ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$,最低杀菌浓度均为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$,与苯唑西林钠或氨苄西林钠合用时呈现抗 MRSA 的相加或协同作用。Adriana 等^[36] 认为鼠尾草酸可以增强某些抗生素的抗菌活性,通过研究其机理认为鼠尾草酸将成为很好的联合疗法治疗耐药性肠球菌和金黄色葡萄球菌感染的治疗剂。

1.4 抗肿瘤活性

鼠尾草酸具有抗癌、抗肿瘤作用,可以抑制多种血液肿瘤及实体瘤细胞增殖,并可诱发细胞周期停滞甚至于细胞死亡,研究分析认为其有望成为抗癌药物。O. Yesil-Celiktas 等^[37] 比较了迷迭香叶子的索氏提取物和超临界二氧化碳萃取物,发现后者具有优良的抗增殖作用,对人类癌症细胞株慢性髓原白血病细胞 K562 的抑制浓度 IC_{50} 在 12.50 ~ 47.55 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。Shanmugam Manoharan 等^[38] 通过评价和考察肿瘤发生率、肿瘤体积和负荷发现鼠尾草酸对 7,12-二甲氨基苯甲醛(DMBA)诱导的金黄地鼠颊囊癌具有潜在的化学预防能力,认为鼠尾草酸化学预防 DMBA 诱发的口腔癌可能是由于其潜在的抗脂质和调节致癌物解毒酶活性的作用。Suong 等^[39] 综述了 1996 年至 2010 年的研究工作,推断迷迭香提取物中的鼠尾草酸有抗癌特性可以阻止直肠、乳腺、肝、胃等器官中的肿瘤。Einbond 等^[40] 认为迷迭香/鼠尾草酸可以有效地抑制内质网(ER)阴性的人乳腺癌细胞的增殖、诱导 G1 期细胞周期阻滞;鼠尾草酸和姜黄/姜黄素对癌细胞具有协同抑制作用;迷迭香/鼠尾草酸单独或联合姜黄素可用来预防和治疗 ER 阴性乳腺癌。Gómez-García 等^[41] 通过比较 0.5% DMBA、0.5% DMBA + 芹黄素($n = 8$)和 0.5% DMBA + 鼠尾草酸($n = 12$)对 DMBA 引起

的仓鼠口腔癌的预防效果,认为鼠尾草酸和芹黄素都有该预防效果。

鼠尾草酸对人早幼粒白血病细胞 HL-60 细胞有部分诱导分化的作用,诱导细胞凋亡作用微弱,对细胞的增殖几乎无抑制作用,但是有协同 As_2O_3 和全反式维甲酸(ATAR)诱导细胞凋亡和向成熟粒细胞分化的能力,这种协同能力明显超过了 As_2O_3 和 ATAR 各自对细胞的诱导凋亡和分化的能力;鼠尾草酸和度骨化醇 1-D2 共同使用可以增强 1-D2 诱导 HL-60 和组织细胞淋巴瘤细胞 U937 细胞分化和细胞周期阻滞的效果;鼠尾草酸能有效逆转早幼粒细胞白血病细胞 MR-2 细胞对 ATRA 的耐药性^[42-45]。An 等^[46]通过测定细胞生长、细胞周期及 LPS 受体 CD14 的表达等观察研究不同浓度的鼠尾草酸对 HL-60 细胞的影响,认为鼠尾草酸可增强 1,25-二羟基维生素 $D_3(1,25(OH)_2D_3)$ 对 HL-60 细胞的诱导分化、抑制增殖作用,并且具有明显时效关系,即鼠尾草酸在作用于细胞 48h、72h 后,G0/G1 期细胞增多,表明其抑制白血病细胞增殖的作用可能与细胞周期阻滞有关。Ren 等^[47]应用鼠尾草酸,1,25(OH) $_2D_3$ 单独和联合应用处理 HL-60 细胞,通过光学显微镜观察细胞形态,用流式细胞仪检测不同处理组细胞周期及单核细胞分化标记 CD14 的表达,发现鼠尾草酸可增强 1,25(OH) $_2D_3$ 对 HL-60 细胞的诱导分化、增强抑制 HL-60 细胞增殖作用,细胞阻滞于 G0/G1 期。

Qu 等^[48]通过四氮唑蓝法观察细胞的生长,光学显微镜观察细胞形态,应用流式细胞仪测定细胞周期、凋亡率及 CD14 的表达,观察单独和联合应用鼠尾草酸与 1,25(OH) $_2D_3$ 对急性早幼粒细胞白血病细胞株 NB4 细胞生长及凋亡、分化的诱导作用,发现鼠尾草酸和 1,25(OH) $_2D_3$ 都能抑制 NB4 细胞的增殖,鼠尾草酸对 NB4 细胞有生长抑制作用,能诱导 NB4 细胞发生凋亡,而且具有一定的量效和时效关系;鼠尾草酸可增强 1,25(OH) $_2D_3$ 对 NB4 细胞的诱导分化及抑制细胞增殖的作用。Yu 等^[49]探讨了鼠尾草酸对人类白血病多药耐药(MDR)细胞系 K562/A02 细胞的逆转作用及机制,研究认为鼠尾草酸可有效逆转人白血病细胞株 K562/A02 对阿霉素(ADM)的多药耐药性(MDR)。此外,鼠尾草酸和 V_D 联合使用对急性骨髓性白血病有协同抑制作用^[50]。

1.5 对中枢神经系统的作用

Tsai 等^[51]通过免疫印迹分析,证明在鼠尾草酸处理过的人类神经母细胞瘤细胞株 IMR-32 细胞里,抗细胞凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)含量下降,鼠尾草酸以剂量依赖的方式降低细胞存活率,达到治疗疾病、保护神经的效果。Lin 等^[52]认为鼠尾草酸抑制 IMR-32 细胞的生长可能与 G0/G1 期停滞有关,其机制可能是通过活性氧簇(ROS)和 p38 途径,诱发 p21 蛋白以及降低周期蛋白依赖性激酶-4(CDK4)蛋白表现而促进细胞停滞于 G0/G1 期,以达到抑癌作用;并由此认为,鼠尾草酸未来可以作为治疗人类神经细胞瘤的药物。Kayashima 等^[53]用小鼠大动脉间接模拟体内疗法,发现鼠尾草酸浓度高于 10 μM 时有抗微血管分支生成的功效;当用人皮内脐带血管细胞形成管内重组基底膜时,鼠尾草酸同样表现出抗血管生成的效果;鼠尾草酸可以有效地抑制由血管生成引起的紊乱,其抗血管生成作用可以被用来保护神经。Tamaki 等^[54]发现了二相酶诱导下鼠尾草酸神经保护效应的本质,其途径为:S-烷基化 \rightarrow 激活 Keap1/Nrf2 通路 \rightarrow 激活转录 \rightarrow 诱导二相酶 \rightarrow 激活谷胱甘肽(GSH)代谢保护皮层神经元 \rightarrow 保护神经。Chen 和 Lin 等^[55,56]认为鼠尾草酸使六羟多巴胺(6-OHDA)诱导的细胞凋亡的衰减与 Nrf2 驱动合成的 GSH 有关,鼠尾草酸会藉由抑制信号转导通路 JNK 和 p38 路径而抑制 6-OHDA 所诱发的细胞凋亡,研究还认为鼠尾草酸有可能作为帕金森病中的神经保护剂。

Satoh 等^[57]发现鼠尾草酸通过绑定到特定 Keap1 的半胱氨酸残基上活化 Keap1/Nrf2 转录通道从而在氧化应激和兴奋性中毒时保护神经元。Maruoka 等^[58]则认为鼠尾草酸通过激活大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞株 PC12 中的 Nrf2 转录通路促进神经轴突生长,还可以通过 keap/Nrf2 转录通路在过氧条件下保护神经元。鼠尾草酸还可以通过清除或减少 ROS 和 NO,由抗炎和抗氧化性能抑制环氧合酶二(COX-2)和 MAPK 通路在缺血/缺氧时护神经细胞^[59]。Mimura 等^[60]认为鼠尾草酸可以诱导人类恶性胶质瘤 T98G 中神经因子 NGF 的产生,从而达到保护神经的效果。鼠尾草酸通过鼻腔给药可以潜在地治疗与神经营养因子耗竭有关的紊乱^[61]。Azad 等^[62]在研究鼠尾草酸是否可以保护海马神经元和阻止小鼠的神经变性时,发现鼠尾草酸可以有效防止 μ -淀粉样变性引起的海马区神经退化性变。

Yanagitai 等^[63]发现鼠尾草酸既提供了对神经元的保护作用又通过基因诱导对小胶质细胞有抗炎作用。Yoshida 等^[64]通过实验验证依达拉奉和鼠尾草酸在缺氧/过氧条件下协同提高人类星形胶质细胞神经生长因子表达的效果,认为依达拉奉和鼠尾草酸协同提高缺氧/过氧下人类星形胶质细胞神经生长因子表达,使用依达拉奉和鼠尾草酸的组合可能治疗脑损伤,尤其是缺血/再灌注损伤时治疗脑损伤。

1.6 其他活性

鼠尾草酸除具有以上活性外,还有许多其他生物活性被发现和研究,如:鼠尾草酸可以阻止肝细胞中的脂质堆积^[65]、护胃护肝^[66,67]、治疗脂肪肝^[68]、减少非血红素铁的吸收^[69]、纠正制止代谢性酸中毒^[70]、防止蛋白质损坏^[71]、治疗胰岛素抗性^[32]等。鼠尾草酸还可以治疗咽喉肿痛、消化不良、糖尿病等。含鼠尾草酸的鼠尾草对抗痉挛、扩张末梢血管、抑制发汗等都有明显作用^[72]。

2 结语

鼠尾草酸作为重要的迷迭香提取物,其生物活性具有广泛的应用前景。综上所述,鼠尾草酸的生物活性主要包括抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤、对中枢神经系统的作用等。深入而全面地了解和掌握鼠尾草酸具有的生理和药理活性及其作用,有助于有目的地针对人类疾病给出及时和有效的预防及治疗措施,并拓宽含鼠尾草酸植物资源的高效利用途径。

目前针对鼠尾草酸生物活性的研究还比较少,临床及生产安全性方面的研究还相对薄弱,因此有待于我们加快对其生物活性的进一步研究探索,使其尽早应用于人类疾病的治疗。为促进其研究可以从以下几个方面进行深入研究:(1)加大种植面积,进行优良品质的筛选和培育,为实验研究提供充足的原料来源;(2)鼠尾草酸存在于多种植物中,提取分离、纯化难度大,所以其纯化方法还有待改进;(3)国内外虽然对鼠尾草酸的研究给予了广泛的关注,但研究最多的是其抗氧化作用,综合性的研究还没有得到应有的重视,但是其良好的抗菌、抗炎、抗肿瘤活性都有可能开发成有效的临床治疗药物,具有潜在的药用开发价值,亟待进一步研究鼠尾草酸被忽视的药物用途,以确证适用症和疗效,从而以鼠尾草酸作为天然药物来源进行相关新药的研制;(4)进一步加强对鼠尾草酸生物活性、作用机制、构效关系等的多学科研究和关联分析,促进其有效利

用和发现新的药物先导化合物。

参考文献

- 1 Li DW (李大伟), *et al.* Research progress on extraction and purification of carnosic acid. *Chem Industry Forest Prod* (林产化学与工业), 2010, 30:122-126.
- 2 Xiao X (肖香), *et al.* Separation the water-soluble and oil-soluble rosemary antioxidant. *Food Res Development* (食品研究与开发), 2007, 28:188-191.
- 3 Bi LW (毕良武), *et al.* Study on comprehensive extraction from rosemary (I) of antioxidant and essential oil Two-step extraction. *Chem Industry Forest Prod* (林产化学与工业), 2007, 27:11-15.
- 4 Rosemary C, *et al.* Research progress of rosemary in Europe. *Bio Chem Engineering* (生物质化学工程), 2006, 40:41-44.
- 5 Ninomiya K, *et al.* Carnosic acid, a new class of lipid absorption inhibitor from sage. *Bioorganic and Med Chem Lett*, 2004, 14:1943-1946.
- 6 Liang ZY (梁振益), *et al.* RP-HPLC studies on quantitative determination of carnosic acid in *Rosmarinus officinalis* L. *Food Sci* (食品科学), 2005, 26:203-205.
- 7 Bi LW (毕良武), *et al.* Method of extracting essential oil and antioxidant from rosemary. CN200510038215. 3, 2007-08-01.
- 8 Yang L (杨磊), *et al.* The technology of pH controlled homogenate extraction of carnosic acid in *Rosmarinus officinalis*. *J Nat Sci Heilongjiang Univ* (黑龙江大学自然科学学报), 2008, 25:514-518.
- 9 Albu S, *et al.* Potential for the use of ultrasound in the extraction of antioxidants from *Rosemary officinalis* for the food and pharmaceutical industry. *Ultrasonics Sonochem*, 2004, 11:261-265.
- 10 Paniwnyk L, *et al.* The enhancement and scale up of the extraction of antioxidants from *Rosemary officinalis* using ultrasound. *Ultrasonics Sonochem*, 2009, 16:287-292.
- 11 Bi LW (毕良武), *et al.* Study on comprehensive extraction of antioxidant and essential oil from rosemary(III)—Supercritical CO₂ extraction. *Chem Industry Forest Prod* (林产化学与工业), 2007, 27:8-12.
- 12 Huang JN (黄纪念), *et al.* Study on active components of antioxidant from *Rosmarinus officinalis* by supercritical CO₂ fluid extraction. *Chin Tradi and Herbal Drugs* (中草药), 2004, 35:150-153.
- 13 Zhang G (张高), *et al.* Production methods of extracting antioxidant and spices from rosemary. CN1316494, 2001-10-10.
- 14 Ibanez E, *et al.* Subcritical water extraction compounds from

- rosemary plant. *J Agr Food Chem*, 2003, 51:375-382.
- 15 Backle M, *et al.* Rapid quantitative enrichment of carnosic acid from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) by isoelectric focused adsorptive bubble chromatography. *J Agr Food Chem*, 2003, 51:1297-1301.
 - 16 Bailey DT, *et al.* High purity carnosic acid from rosemary and sage extracts by pH-controlled precipitation. US89204697A, 1997-07-14.
 - 17 Reschbach R, Philipposian G. Carnosic acid obtention and uses. US5256700, 1993-10-26.
 - 18 Zhang Y, *et al.* Oxidative stability of sunflower oil supplemented with carnosic acid compared with synthetic antioxidants during accelerated storage. *Food Chem*, 2010, 118:656-662.
 - 19 Zhang Y (张莹), *et al.* Protective effects of high pure carnosic acid against lipid oxidation of sunflower oil. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2010, 22:107-112.
 - 20 Morán L, *et al.* Meat texture and antioxidant status are improved when carnosic acid is included in the diet of fattening lambs. *Meat Sci*, 2012, 91:430-434.
 - 21 Du JQ (杜纪权), *et al.* Separation and purification of carnosic acid from rosemary and determination of oxygen radical absorbance capacity. *Food & Machinery* (食品与机械), 2011, 27:87-91.
 - 22 Wang H, *et al.* Comparative effect of carnosic acid, BHT and α -tocopherol on the stability of squalene under heating and UV irradiation. *Food Res Interna*, 2011, 44:2730-2734.
 - 23 Wang H, *et al.* Oxidative stability of fish oil supplemented with carnosic acid compared with synthetic antioxidants during long-term storage. *Food Chem*, 2011, 128:93-99.
 - 24 Yang L (杨磊), *et al.* Antioxidant activity and oxidative to fish oil of carnosic acid. *J Chin Institute of Food Sci and Tech* (中国食品学报), 2010, 10:33-39.
 - 25 Ying LS (应丽莎), *et al.* Effect of rosemary on color change and antioxidant stability of fresh pork. *Food Sci* (食品科学), 2012, 33:1-6.
 - 26 Zunin P, *et al.* Oxidative stability of virgin olive oil enriched with carnosic acid. *Food Res Interna*, 2010, 43:1511-1516.
 - 27 Kuhlmann A, Rohl C. Phenolic antioxidant compounds produced by in vitro cultures of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) and their anti-inflammatory effect on lipopolysaccharide-activated microglia. *Pharmaceutical Biology*, 2006, 44:401-410.
 - 28 Peng CH, *et al.* Supercritical fluid extracts of rosemary leaves exhibit potent anti-inflammation and anti-tumor effects. *Biosce, Biotechnol, and Biochem*, 2007, 71:2223-2232.
 - 29 Kuo CF, *et al.* Anti-inflammatory effects of supercritical carbon dioxide extract and its isolated carnosic acid from *Rosmarinus officinalis* leaves. *J Agr Food Chem*, 2011, 59:3674-3685.
 - 30 Hadad N, Levy R. The synergistic anti-inflammatory effects of lycopene, lutein, β -carotene, and carnosic acid combinations via redox-based inhibition of NF- κ B signaling. *Free Radical Biology and Med*, 2012, 53:1381-1391.
 - 31 Oh J, *et al.* Syk/Src pathway-targeted inhibition of skin inflammatory responses by carnosic acid. *Mediators of Inflammation*, 2012, 2012:781375.
 - 32 Lin YR. Carnosic acid attenuates tumor necrosis factor--mediated inflammation and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. Tai Zhong: China Medical University (中国医科大学), MSc. 2012.
 - 33 Rozman T, Jersek B. Antimicrobial activity of rosemary extracts (*Rosmarinus officinalis* L.) against different species of *Listeria*. *Acta Agri Slovenica*, 2009, 93:51-58.
 - 34 Wagner AB, *et al.* Antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* against oral pathogens; Relevance of carnosic acid and carnosol. *Chem and Biodiversity*, 2010, 7:1835-1840.
 - 35 Yuan GJ (袁干军), *et al.* Anti-MRSA activity of carnosic acid in rosemary. *Chin JMAP* (中国现代应用药理学), 2012, 29:571-574.
 - 36 Adriana MOS, *et al.* Carnosic acid is an efflux pumps modulator by dissipation of the membrane potential in *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *World J Microbiol Biotechnol*, 2013, 29:137-144.
 - 37 Yesil-Celiktas O, *et al.* Inhibitory effects of rosemary extracts, carnosic acid and rosmarinic acid on the growth of various human cancer cell lines. *Plant Foods for Human Nutri*, 2010, 65:158-163.
 - 38 Manoharan S, *et al.* Carnosic acid; a potent chemopreventive agent against oral carcinogenesis. *Chemico-Biological Interact*, 2010, 188:616-622.
 - 39 Suong NTN, *et al.* Rosemary and cancer prevention; Preclinical perspectives. *Critical Reviews in Food Sci Nutri*, 2011, 51:946-954.
 - 40 Einbond LS, *et al.* Carnosic acid inhibits the growth of ER-negative human breast cancer cells and synergizes with curcumin. *Fitoterapia*, 2012, 83:1160-1168.
 - 41 Gómez-García FJ, *et al.* Effect of the phenolic compounds apigenin and carnosic acid on oral carcinogenesis in hamster induced by DMBA. *Oral Diseases*, 2013, 19:279-286.
 - 42 Wang Z(王冉). Augmentation by carnosic acid of apoptosis in human leukemia cells induced by arsenic trioxide *in vitro* and *in vivo*. Ji Nan: Shandong University (山东大学), PhD. 2008.
 - 43 Duggal JS, *et al.* Involvement of microRNA181a in differentiation and cell cycle arrest induced by a plant-derived antioxidant carnosic acid and vitamin D analog doxercalciferol in human leukemia cells. *Micro RNA*, 2012, 1:26-33.
 - 44 Wang R, *et al.* Augmentation by carnosic acid of apoptosis in

- human leukaemia cells induced by arsenic trioxide via upregulation of the tumour suppressor PTEN. *J Interna Medical Res*, 2008, 36:682-690.
- 45 Li H(李颢). Study of the effects of carnosic acid, garlic oil on differentiation and apoptosis of leukemia cells and carnosic acid on reversing resistance to retinoic acid. Ji Nan: Shandong University(山东大学), PhD. 2005.
- 46 An HP(安慧萍), *et al.* The differentiation of HL-60 cells induced by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ combined with carnosic acid. *J Harbin Med Univ* (哈尔滨医科大学学报), 2007, 41:237-240.
- 47 Ren LH(任立红), *et al.* Enhancement of differentiation induction of HL-60 cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in combination with carnosic acid. *Chin J Contemp Pediatr* (中国当代儿科杂志), 2008, 10:55-59.
- 48 Qu H(曲辉), *et al.* The growth, apoptosis and differentiation of NB4 cell induced by carnosic acid. *Chin J Hemorrh* (中国血液流变学杂志), 2011, 21:393-396.
- 49 Yu XN(于晓宁), *et al.* Study on reversing mechanism of multidrug resistance of K562/A02 cell line by carnosic acid. *Chin J Hemato* (中华血液学杂志), 2010, 31:381-384.
- 50 Shabtay A, *et al.* Synergistic antileukemic activity of carnosic acid-rich rosemary extract and the 19-nor gemini vitamin D analogue in a mouse model of systemic acute myeloid Leukemia. *Oncology*, 2008, 75:203-214.
- 51 Tsai CW, *et al.* Carnosic acid, a rosemary phenolic compound, induces apoptosis through reactive oxygen species-mediated p38 activation in human neuroblastoma IMR-32 cells. *Neurochem Res*, 2011, 36:2442-2451.
- 52 Lin CY(林家媛), Tsai CW(蔡佳文). Effect of carnosic acid on the induction of cell cycle arrest in human neuroblastoma IMR-32 cells. *Nutr Sci J* (台湾营养学会杂志), 2011, 36:20-28.
- 53 Kayashima T, Matsubara K. Antiangiogenic effect of carnosic Acid and carnosol, neuroprotective compounds in rosemary leaves. *Biosci, Biotechnol, and Biochem*, 2012, 76:115-119.
- 54 Tamaki Y, *et al.* Activated glutathione metabolism participates in protective effects of carnosic acid against oxidative stress in neuronal HT22 cells. *Planta Med*, 2010, 76:683-688.
- 55 Chen JH, *et al.* Carnosic acid prevents 6-hydroxydopamine-induced cell death in SH-SY5Y cells via mediation of glutathione synthesis. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25:1893-1901.
- 56 Lin FR(林芳如). Protective effect of carnosic acid on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in SH-SY5Y neuronal cells. Tai Zhong: China Medical University(中国医药大学), MSc. 2011.
- 57 Satoh T, *et al.* Carnosic acid, a catechol-type electrophilic compound, protects neurons both *in vitro* and *in vivo* through activation of the Keap1Nrf2 pathway via S-alkylation of targeted cysteines on Keap1. *J Neurochem*, 2008, 104:1116-1131.
- 58 Maruoka H, *et al.* Low-molecular-weight compounds having neurotrophic activity in cultured PC12 cells and neurons. *J Biochem*, 2011, 150:473-475.
- 59 Hou CW, *et al.* Neuroprotective effects of carnosic acid on neuronal cells under ischemic and hypoxic stress. *Nutri Neurosci*, 2012, 15:257-263.
- 60 Mimura J, *et al.* Nrf2 regulates NGF mRNA induction by carnosic acid in T98G glioblastoma cells and normal human astrocytes. *J Biochem*, 2011, 150:209-217.
- 61 Vaka SR, *et al.* Upregulation of endogenous neurotrophin levels in the brain by intranasal administration of carnosic acid. *J Pharm Sci*, 2011, 100:3139-3145.
- 62 Azad N, *et al.* Neuroprotective effects of carnosic acid in an experimental model of Alzheimer's disease in rats. *Cell J*, 2011, 13:39-44.
- 63 Yanagitai M, *et al.* Carnosic acid, a pro-electrophilic compound, inhibits LPS-induced activation of microglia. *Biochem and Biophys Res Communications*, 2012, 418:22-26.
- 64 Yoshida H, *et al.* Edaravone and carnosic acid synergistically enhance the expression of nerve growth factor in human astrocytes under hypoxia/reoxygenation. *Neurosci Res*, 2011, 69:291-298.
- 65 Wang T, *et al.* Carnosic acid (CA) prevents lipid accumulation in hepatocytes through the EGFR/MAPK pathway. *J Gastroenterol*, 2012, 47:805-813.
- 66 Pertino MW, *et al.* Gastroprotective effect of carnosic acid γ -lactone derivatives. *J Nat Prod*, 2010, 73:639-643.
- 67 Liu ZG(刘振国). Effect of carnosic acid on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury. Chang Sha: Central South University(中南大学), MSc. 2011.
- 68 Wang T, *et al.* Carnosic acid prevents obesity and hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology Res*, 2011, 41:87-92.
- 69 Samman S, *et al.* Green tea or rosemary extract added to foods reduces nonheme-iron absorption. *Am J Clinical Nutri*, 2001, 73:607-612.
- 70 Morán L, *et al.* Metabolic acidosis corrected by including antioxidants in diets of fattening lambs. *Small Ruminant Res*, 2013, 109:133-135.
- 71 Xiang QS, *et al.* Carnosic acid protects against ROS/RNS-induced protein damage and upregulates HO-1 expression in RAW264.7 macrophages. *J Functional Foods*, 2013, 5:362-369.
- 72 Chen JY, *et al.* Advances in mechanism of biological activities of plant essential oils. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:1312-1318.