

腐殖酸的结构特性与应用研究进展

闫淑霞, 刘春花, 梁岩*

深圳先进技术研究院食品安全及环境技术研究室, 深圳 518055

摘要: 腐殖酸是一类高分子有机物, 结构中存在多种活性官能团, 使其具有多种独特的物理化学性质, 如两性分子特性、吸附性、氧化还原性、络合能力等, 从而具有广泛的用途。该文就腐殖酸的结构特性及其在农业、环保、医药和化妆品等领域的应用进行文献综述。

关键词: 腐殖酸; 结构特性; 应用

中图分类号: O629; R962

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.3.026

Review on Structural Properties and Multiple Functionalities of Humic Acids

YAN Shu-xia, LIU Chun-hua, LIANG Yan*

Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

Abstract: Humic acids, a group of polymers with high-molecular-weight macromolecules, have many functional groups present in the structures responsible for their multiple physico-chemical properties, such as amphiphilicity, adsorbability, redox capacities and complexation. Their structural properties and application in agriculture, pollution remediation, medicine, pharmaceutical and cosmetic products are reviewed in this paper.

Key words: humic acids; structural properties; functionalities

腐殖酸(humic acids, HAs)是自然界中一类高分子有机物质,主要来自土壤、水体以及植物体经微生物腐败分解后的沉积物^[1]。商用腐殖酸主要来源于泥炭、褐煤和风化煤等不可再生能源,此外,还可利用化学方法通过高分子聚合或缩合作用人工合成腐殖酸^[2,3]。近来有研究表明,利用木霉菌以油棕果渣为基质进行固体发酵后也可得到腐殖酸^[4,5]。复杂多样的形成过程及来源使得腐殖酸具有多种不同的结构。腐殖酸结构中存在多种活性官能团使其具有多种独特的物理化学性质,如两性分子特性、吸附性、氧化还原性、络合能力、阳离子交换能力等,从而广泛的应用在农业、环保、医药及化妆品等领域。

1 腐殖酸的结构特性

腐殖酸是一类大分子复杂混合物,不具有特定的结构和化学构型,分子量由几千至几十万道尔顿

不等^[6]。由于腐殖酸形成时地理环境、气候和生物环境的不同使得其结构复杂多样,鉴定困难。腐殖酸元素组成特异性不强,主要包括碳、氢、氧、氮和少量硫、磷等。组成腐殖酸的每个结构单元主要包括芳香环和活性官能团^[7],活性官能团包括酚羟基、醇羟基、羧基、羰基、醌基、烯醇基和氨基等(图1)。

1.1 两性分子特性

腐殖酸分子结构中同时存在亲水基团(酚羟基、醇羟基等)和疏水基团(羰基、醌基等),具有两性分子特性,可作为非极性分子在水中的增溶剂^[8-10]。研究表明,多环芳香烃(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)不溶于水,具有毒性及致癌性。腐殖酸的疏水胶束中心可以非共价键形式吸附PAHs,一方面可以增加PAHs的水溶性使其被细菌利用而促进其微生物降解作用,另一方面可以抑制PAHs对细胞的吸附作用而降低其毒性^[10,11]。这种作用与腐殖酸的浓度有关,低浓度的腐殖酸对PAHs的吸附作用强^[10]。

在医药及化妆品领域常使用脂质纳米粒、微脂囊、环糊精等作为非极性物质的运输载体以增加其在人体内的吸收性。腐殖酸的两性分子特性可以为化妆品和药物分子的输送提供新的技术,具有很大

收稿日期: 2016-11-6 接受日期: 2017-02-20

基金项目: 广东省科技厅-产业技术研究与开发资金(2013B030800001); 深圳市科创委(CXZZ20150422152108120); 外专千人国家和省计划配套(GJHS2014090100463583); 深圳市科创委(CXZZ20150529144041624)

* 通讯作者 Tel: 86-755-86585247; E-mail: yan.liang@siat.ac.cn

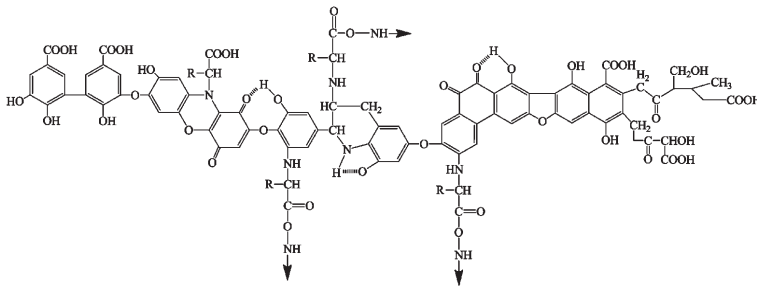


图1 腐殖酸分子的结构模型

Fig. 1 Chemical structure of humic acids

的发展潜力。

1.2 金属阳离子结合特性

腐殖酸可以和金属阳离子结合形成络合物,具有将微量元素从土壤输送至植物、净化水和土壤中的重金属污染^[12]、抑制金属催化过程中自由基的形成、增加金属纳米粒子的稳定性^[13]等多种功能。Christl 等^[14]研究表明腐殖酸和阳离子的结合能力取决于其分子量的大小,¹³C NMR 分析表明,分子量小的腐殖酸含有的酚羟基和羰基数量较多,从而更容易与阳离子结合。总之,阳离子浓度越高,腐殖酸分子量越小,两者之间结合能力越强。

1.3 氧化还原特性

腐殖酸是一种天然的高分子电解质,含有多羟基多羰基的一类芳香酸。腐殖酸结构外围富含多种含氧官能团,可以作为电子供体清除自由基。此外,腐殖酸结构中的醌类基团和半醌、苯二酚之间结构的转变,伴随着电子的传递及活性氧的生成,使得腐殖酸具有较强的氧化还原能力(图2)。Durelle 等^[15]利用¹³CNMR 技术分析腐殖酸结构发现,水中来源的腐殖酸分子中具有较多的电子供体基团(酚羟基),可减缓腐殖酸结构中向醌类基团的转化过程,增加其在有氧环境中的稳定性。Khil'ko 等^[16]研究表明腐殖酸可以抑制异丙苯-偶氮二异丁腈(AIBN)-二甲基亚砜(DMSO)混合液中电子传递,显著减低氧气吸收率,腐殖酸浓度为 10 g/L 时,混合液中的氧化过程完全停止。腐殖酸还原裂解后得到

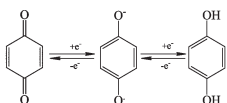


图2 醌类结构及活性氧的产生机制

Fig. 2 Quinones related to the formation of reactive oxygen species

的衍生物可以作为一种天然的食物防腐剂应用于化妆品和保健品行业,成本低,效果好。

2 腐殖酸在不同领域的应用

腐殖酸结构中的多种活性官能团决定了其具有亲水性和疏水性的两性分子特性、吸附性、氧化还原性、络合能力、阳离子交换能力等独特的物理化学性质,从而广泛的应用在农业、环保、医药及化妆品等领域。

2.1 在农业领域的应用

腐殖酸是土壤中最重要的基础性物质,所谓取之于土壤,用之于土壤,其天然性和绿色环保性受到广泛关注。目前,腐殖酸在农业领域主要作为肥料、农药和保水剂等。

腐殖酸具有多种功能基团,一方面可缩小小叶面气孔开张度而减少水分蒸发,提高作物的抗旱、抗寒、抗病能力;另一方面,腐殖酸也可增加植物体内氧化酶活性及代谢活动,因此可作为促进作物生长发育的特殊生物肥料^[17,18]。此外,腐殖酸通过络合无机氮、磷、钾形成盐类,与普通肥料共配比形成高效的复合肥料可提供作物生长所需的营养元素^[19,20]。腐殖酸肥料促进棉花、生菜、洋葱等作物生长,提高苹果、草莓、葡萄等果树抗病性以及改善果实品质的报道越来越多。

以腐殖酸为原料可生产 70 多种农业产品,其中腐殖酸类农药是不可缺少的成员。腐殖酸可作杀虫剂、除草剂的增效剂降低化学农药用量,保护环境。腐殖酸类农药利用腐殖酸与化学农药和生物农药的多重配伍,同时发挥农药和腐殖酸的双重功效,如增强药效、减少耐药性、促生长、改善品质等,具有环保、高效、低碳、低二氧化碳排放的作用^[21,22]。研究表明,被线虫感染的葡萄植株喷洒含腐殖酸的农药

后,植株体内抗氧化酶活性提高,作物抗线虫感染的能力增强,葡萄的产量增加^[23]。

腐殖酸具有良好的化学活性和生物活性,施用腐殖酸保水剂能改善土壤通气状况,提高土壤有机质含量,协调土壤水、气、热环境,为农作物生长创造良好条件。将腐殖酸作为合成保水剂的原料制备腐殖酸保水剂,既能发挥腐殖酸刺激植物生长发育、增强作物抗逆性、改善植物营养的功效,又能提高土壤的保水保肥能力,同时可大幅度降低对石油能源的依赖,提高化肥使用效率,减少肥料的消费量,达到低碳减排的目的^[24,25]。

2.2 在环保领域的应用

腐殖酸通过吸附作用、螯合作用、疏水分配作用和光化学作用与金属离子、氧化物、矿物质和包括有毒有害物质在内的有机物发生相互作用^[26],从而改变这些物质的环境化学行为,起到保护环境的作用。

处理水中重金属的传统方法包括化学沉淀法、离子交换法、活性炭和硅胶吸附法及膜分离法等,但这些方法操作费用和原料成本相对较高。腐殖酸分子内含有羰基、羧基、醇羟基和酚羟基等多种活性官能团,能与铁、锌、锰、镉等多种金属离子形成稳定的螯合物^[27],从而影响金属离子在环境中的形态、迁移、转化和毒性。重金属污染的水溶液一般呈酸性,当pH值在3.5以上时,腐殖酸有较强的溶解性,很难作为吸附剂使用,因而腐殖酸作为吸附剂使用时应严格控制溶液的pH值^[28]。但是有报道称腐殖酸可与饮用水的消毒剂氯化物在一定剂量下相互反应,形成三氯甲烷等致癌性物质,危害人类健康^[29]。因此,利用腐殖酸吸附水体中重金属离子或有机污染物时,需注意其种类、来源、组成及剂量等,以防引入新的有害物质。

土壤、水体和大气中广泛残留着各种有机污染物,这些有机污染物对生态环境造成有害影响,不仅会使农作物减产或绝收,还会进入食物链,严重威胁人类的生存和健康。腐殖酸可通过物理作用对有机污染物进行吸附固定,还可通过氧化还原和离子交换等化学反应对其进行降解^[23,30]。木质素真菌能降解水体中的有机污染物,腐殖酸能刺激此类真菌菌丝的生长而增强其对有机污染物的降解能力,腐殖酸的来源及组成成分的不同会影响其功效的发挥^[31]。Scaglia等^[32]研究表明腐殖酸可以通过对甲基氯吡磷的吸附作用增加其溶解性,降低其对土壤的污染。

2.3 在医学领域的应用

腐殖酸应用于医疗领域历史悠久,早在明朝《本草纲目》中已有“乌金散”(腐殖酸物质)治疗某些疾病的记载。作为生物大分子,腐殖酸复杂的分子结构在很长时间内很大程度的阻滞了其药理研究和药物开发。近年来,随着各种分离纯化技术和结构表征手段的发展,腐殖酸的药用研究更加的完善。大量的药理学及毒理学研究表明腐殖酸具有抗癌^[33-36]、抗炎^[37,38]、抗突变^[39-41]及抗病毒^[42-44]等功效。

腐殖酸在癌症治疗方面具有很大的发展潜力,复杂的分子结构使得其具有多种抗癌途径。腐殖酸结构中的醌类基团可以抑制人乳腺细胞 MCF-7、宫颈癌细胞 HeLa、成骨肉瘤细胞 MG-63、肺癌细胞 A549 和小鼠前列腺肿瘤细胞 LNCaP 和 PC-3 的增殖^[33-35]。这可能与醌类基团可以提供活性氧有关,从而可以抑制细胞 G₀ 期复制,触发细胞凋亡信号。另外,腐殖酸通过释放细胞色素 C、激活半胱氨酸蛋白酶-3 及裂解多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)等途径激发 HL-60 细胞凋亡,具有抗癌活性^[36]。

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 是一种由激活的巨噬细胞产生在人体中的具有重要作用的细胞因子,低浓度时可以保护细胞免收细菌的影响,高浓度时可以诱导细胞产生炎症反应^[45]。Junek 等^[37] 研究报道低浓度的腐殖酸(10 ~ 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$)可增加 TNF- α 的释放(促炎作用),然而高浓度的腐殖酸(> 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)则可抑制人淋巴瘤细胞 U937 中由脂多糖诱导的炎症因子 TNF- α 的释放(消炎作用)。Rensburg 等^[38] 研究表明 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的腐殖酸钾可显著抑制单核淋巴细胞中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及 IL-10 的释放,从而抑制补体活化途径的激活,但并不影响红细胞膜的稳定性。

研究表明腐殖酸具有抑制突变的活性,一方面可以阻止致突变物/致癌物进入细胞内(去突变作用, desmutagenicity),另一方面可以抑制进入细胞内的致突变物/致癌物对细胞的转化作用(抗突变作用, antimutagenicity)^[39,40]。腐殖酸可以在诱变剂进入细胞之前对其起到去诱变的作用,这种作用随腐殖酸分子量的增加而变强,但不受高温(120 $^{\circ}\text{C}$, 15 min)影响。腐殖酸的去突变活性可能与腐殖酸结构中水溶性部分以及其对微粒子的强吸附作用有关^[39,41]。Ferrara 等^[40] 研究表明,腐殖酸可减少人成淋巴 TK6 细胞中丝裂霉素 C 诱导产生的微核数

量,且具有显著的剂量效应。腐殖酸的抑制突变活性与其结构组成有关,多羰基、少酚羟基结构的腐殖酸活性较强。

人工合成的腐殖酸类似物带有负电荷,可结合在病毒的正离子中心区域抑制其复制,阻止病毒附着在细胞表面,降低艾滋病病毒-1 (HIV-1)、HIV-2、胞病毒 (CMV)、单纯疱疹病毒-1 (HSV-1)、HSV-2 等多种病毒的致病性,但是对宿主细胞无影响,此作用与腐殖酸结构中羰基和羟基数目成正比^[42-44]。朊病毒是一类能在宿主细胞内复制的小分子无免疫性疏水蛋白质,可侵染朊病毒蛋白 (PrP) 使其在翻译过程中构象改变而导致动物和人体产生神经性疾病^[46]。Legname 等^[47] 研究发现腐殖酸与朊病毒结合后可阻止其对正常 PrP 的构象影响,从而消除其对宿主细胞的侵染。

腐殖酸在医药领域具有广泛的应用前景,但对其毒性研究的报道值得重视。有研究表明腐殖酸对内皮细胞、软骨细胞、红细胞和纤维细胞等多种哺乳动物的细胞有毒性。日摄入量达到 400 mg 时,腐殖酸将会威胁到人类健康,放射性同位素跟踪技术显示老鼠吸收 24 h 后体内仍保留 60% 的腐殖酸^[48,49]。Qi 等^[49] 研究表明腐殖酸能通过产生羟基自由基等影响肺上皮细胞的抗氧化水平,损伤肺组织,使吸烟者和煤矿工人发生肺气肿和肺纤维化等病变。在台湾黑脚病高发区,糖尿病发生率明显高于其它地区,检测发现当地井水中腐殖酸和砷 (As) 的浓度明显高于其他地区,实验室进一步体内和体外研究表明腐殖酸和 As 的复合物可能通过诱导氧化应激、消耗 ATP 等反应导致细胞凋亡及胰岛素分泌紊乱,产生细胞毒性而发生病变^[50,51]。

2.4 在药物及化妆品领域的应用

一些疏水性活性分子可以和腐殖酸形成盐或复合物,水溶性和渗透性增加,生物利用度和药效增强,因此腐殖酸可与一些脂溶性物质结合共同作为药物研究使用。卡马西平 (carbamazepine, CBZ) 是一种常见的抗痉挛药,水溶性较低,使其应用受限。研究表明腐殖酸和 CBZ 以一定配比给药,可增强 CBZ 药物的水溶性、缓释作用、肠渗透性、药代动力学及减少其大脑屏障效应。利用示差扫描热量分析仪 (DSC)、傅里叶红外光谱仪 (FT-IR)、X 射线衍射法 (XRD)、质谱分析 (MS) 等手段对不同复合物进行结构分析发现, CBZ-HAs 配比为 1:2 时可以发挥最强的抗痉挛和抗氧化功效^[7,52]。 β -胡萝卜素由于

其强氧化性对癌症、心血管疾病以及糖尿病等一些慢性疾病具有很好的预防及治疗作用,在医药、化妆品和食品方面有很好的应用前景,然而由于其疏水性和光敏性导致在体内的吸收和生物有效性较低。Martini 等^[53] 研究发现 β -胡萝卜素和 HAs 络合物具有较高的水溶性和耐光性,但是抗氧化能力降低。FT-IR 分析表明, β -胡萝卜素内含在 HAs 的结构可维持其生物活性。此外,腐殖酸与锌、硒螯合形成新的药物或营养补充剂,已有初步构想和研究报道。

天然腐殖酸具有吸收紫外线的功能而被广泛的用于防晒、抗衰老以及护肤品中。Klößing 等^[54] 研究表明,腐殖酸对 UV-B 具有强烈的吸收,可保护人淋巴瘤 U937 细胞免收 UV-B 的伤害,此特性使得腐殖酸可以应用于功能性唇膏生产。腐殖酸具有阻止化学或激光脱皮后病毒再生的功效,可作为修复面膜的功能性成分应用于生产中^[55]。

3 研究展望

腐殖酸作为一种大量存在且来源广泛的高分子有机物,富含多种活性功能基团而具有广泛的功效,对其研究涉及基础的提取分离纯化、理化性质分析、结构鉴定、含量测定及其在农业、环保和医药各领域的应用和毒理等方面。但因其结构的特殊性和组成的复杂性,目前对于腐殖酸的研究仍存在很多空间:(1)腐殖酸的结构仍需深入研究,结构决定功效,综合利用各种偶联技术,从不同角度揭示腐殖酸的结构信息,为其更深层次的研究利用提供坚实的理论支持;(2)腐殖酸样品来源不同、结构不明确、组成有差异等会导致其活性相差很大。因此,腐殖酸需要进一步的提取分离纯化,制成不同级别的产品,制定相应的质量标准以便更好的用于医药等领域;(3)腐殖酸具有多种药理活性,但是对其研究多停留在理论研究阶段和实验室研究水平,其更深层次的药理机制仍需深入研究,尤其是动物和人体内的药物代谢动力学研究。

参考文献

- 1 Maccarthy P. The principles of humic substances; an introduction to the first principle. *Soil Sci*, 2001, 166: 738-751.
- 2 Sławińska D, et al. Synthesis and properties of model humic substances derived from gallic acid. *Int Agrophys*, 2007, 21: 199-208.
- 3 Kiprop AK, et al. Synthesis of humic and fulvic acids and

- their characterization using optical spectroscopy (ATR-FTIR and UV-visible). *Int J Appl Sci Technol*, 2013, 3: 28-35.
- 4 Motta FL, *et al.* Production of humic acids from oil palm empty fruit bunch by submerged fermentation with *Trichoderma viride*; Cellulosic substrates and nitrogen sources. *Biotechnol Prog*, 2013, 29: 631-637.
 - 5 Motta FL, *et al.* Solid-state fermentation for humic acids production by a *Trichoderma reesei* strain using an oil palm empty fruit bunch as the substrate. *Appl Biochem Biotech*, 2013, 172: 2205-2217.
 - 6 Salati S, *et al.* Perspective on the use of humic acids from biomass as natural surfactants for industrial applications. *Biotechnol Adv*, 2011, 29: 913-922.
 - 7 Mirza MA, *et al.* Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results in Pharma Sciences*, 2011, 1: 16-26.
 - 8 Lassen P, *et al.* The effect of humic acids on the water solubility and water-organic carbon partitioning of fluorene and its NSO-heteroanalogues; carbazole, dibenzofuran, and dibenzothiophene. *Chemosphere*, 1999, 38: 2959-2968.
 - 9 Stempvoort DRV, *et al.* Binding of methylated naphthalenes to concentrated aqueous humic acid. *Adv Environ Res*, 2002, 6: 495-504.
 - 10 Tejada-Agredano MC, *et al.* The effect of humic acids on biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons depends on the exposure regime. *Environ Pollut*, 2014, 4: 435-442.
 - 11 Ke L, *et al.* Effects of humic acid on solubility and biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons in liquid media and mangrove sediment slurries. *Chemosphere*, 2009, 76: 1102-1108.
 - 12 Yates LM, *et al.* Decontamination of polluted water by treatment with a crude humic acid blend. *Environ Sci Technol*, 1999, 33: 2076-2080.
 - 13 Litvin VA, *et al.* Spectroscopy study of silver nanoparticles fabrication using synthetic humic substances and their antimicrobial activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2013, 108: 115-122.
 - 14 Christl I, *et al.* Relating ion binding by fulvic and humic acids to chemical composition and molecular size. 2. metal binding. *Environ Sci Technol*, 2001, 35: 2512-2517.
 - 15 Durelle TS, *et al.* Quinone moieties act as electron acceptors in the reduction of humic substances by humics-reducing microorganisms. *Environ Sci Technol*, 1998, 32: 372-372.
 - 16 Khil'ko SL, *et al.* Antioxidant properties of humic acids from brown coal. *Solid Fuel Chem*, 2011, 45: 367-371.
 - 17 Fan HM, *et al.* Effects of humic acid derived from sediments on growth, photosynthesis and chloroplast ultrastructure in chrysanthemum. *Sci Hort*, 2014, 177: 118-123.
 - 18 Abdelrazzak HS, *et al.* Effect of biofertilizer and humic acid applications on growth, yield, quality and storability of two garlic (*Allium sativum* L.) cultivars. *Asian J Crop Sci*, 2013, 5: 48-64.
 - 19 Selim EM, *et al.* Fertigation of humic substances improves yield and quality of broccoli and nutrient retention in a sandy soil. *J Plant Nutr Soil Sci*, 2012, 175: 273-281.
 - 20 Neri D, *et al.* Foliar application of humic acids on strawberry (cv ONDA). *Acta Hort*, 2002, 594: 297-302.
 - 21 Huang JL, *et al.* The functional mechanism between the pesticide pyrimorph and humic acid. *Spectrosc Spect Anal*, 2008, 28: 1866-1869.
 - 22 Xu EG (许恩光). Function of humic acid pesticides under the model of low-carbon economy. *Humic acid (腐殖酸)*, 2010, 5: 30-33.
 - 23 Kesba HH, *et al.* Biochemical changes in grape rootstocks resulted from humic acid treatments in relation to nematode infection. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2012, 2: 287-293.
 - 24 Wang YC (王昱程), *et al.* Synthesis and characteristics of agriculture and forestry superabsorbent compound from humic acid and cellulose. *Bull Soil Water Conserv (水土保持通报)*, 2014, 34: 134-138.
 - 25 Zheng YA (郑易安), *et al.* Current research and future development of superabsorbent with humic acid. *Humic acid (腐殖酸)*, 2011: 1-5.
 - 26 Zhang YF (张翼峰), *et al.* Research progress of humic acids in the treatment of environmental pollutants. *Humic acid (腐殖酸)*, 2007: 16-20.
 - 27 Zhang T, *et al.* Simultaneous extraction of Cr(VI) and Cu(II) from humic acid with new synthesized EDTA derivatives. *Chemosphere*, 2012, 88: 730-735.
 - 28 Qin X, *et al.* Adsorption of humic acid from aqueous solution by hematite: effects of pH and ionic strength. *Environ Earth Sci*, 2015, 73: 4011-4017.
 - 29 Gustavino B, *et al.* Modulating effects of humic acids on genotoxicity induced by water disinfectants in *Cyprinus carpio*. *Mutat Res-Gen Tox En*, 2005, 587: 103-113.
 - 30 Marshall SJ, *et al.* Comparative adsorption of natural and commercially available humic acids to river sediments. *Colloid Surface A*, 1998, 144: 127-137.
 - 31 Elisabetta L, *et al.* Biodecontamination of water from bisphenol A using ligninolytic fungi and the modulation role of humic acids. *Ecotox Environ Safe*, 2012, 79: 288-293.
 - 32 Scaglia B, *et al.* Chlorpyrifos-methyl solubilisation by humic acids used as bio-surfactants extracted from lignocelluloses and kitchen wastes. *Chemosphere*, 2016, 159: 208-213.

- 33 Sagar S, *et al.* Pro-apoptotic activities of novel synthetic quinones in human cancer cell lines. *Cancer Lett*, 2009, 285: 23-27.
- 34 Morales P, *et al.* Synthetic cannabinoid quinones: preparation, in vitro antiproliferative effects and in vivo prostate anti-tumor activity. *Eur J Med Chem*, 2013, 70: 111-119.
- 35 Endo S, *et al.* Protective roles of aldo-keto reductase 1B10 and autophagy against toxicity induced by *p*-quinone metabolites of *tert*-butylhydroquinone in lung cancer A549 cells. *Chem Biol Interact*, 2014, 234: 282-289.
- 36 Yang HL, *et al.* Humic acid induces apoptosis in human premyelocytic leukemia HL-60 cells. *Life Sci*, 2004, 75: 1817-1831.
- 37 Junek R, *et al.* Bimodal effect of humic acids on the LPS-induced TNF- α release from differentiated U937 cells. *Phyto-medicine*, 2009, 16: 470-476.
- 38 Ferrisburg CEJV, *et al.* Potassium humate inhibits complement activation and the production of inflammatory cytokines *in vitro*. *Inflammation*, 2009, 32: 270-276.
- 39 Sato T, *et al.* Desmutagenic effect of humic acid. *Mutat Res-Gen Tox En*, 1986, 162: 173-178.
- 40 Ferrara G, *et al.* Humic acids reduce the genotoxicity of mitomycin C in the human lymphoblastoid cell line TK6. *Mutat Res-Gen Tox En*, 2006, 603: 27-32.
- 41 Sato T, *et al.* Mechanism of the desmutagenic effect of humic acid. *Mutat Res-Gen Tox En*, 1987, 176: 199-204.
- 42 Schols D, *et al.* Selective inhibitory activity of polyhydroxy-carboxylates derived from phenolic compounds against human immunodeficiency virus replication. *J Acq Immun Def Synd*, 1991, 4: 677-685.
- 43 Neyts J, *et al.* Poly(hydroxy) carboxylates as selective inhibitors of cytomegalovirus and herpes simplex virus replication. *Antivir Chem Chemoth*, 1992, 3: 215-222.
- 44 Klöcking R, *et al.* Anti-HSV-1 activity of synthetic humic acid-like polymers derived from *p*-diphenolic starting compounds. *Antivir Chem Chemoth*, 2002, 13: 241-249.
- 45 Kim J, *et al.* Tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthm*, 2007, 7: 151-156.
- 46 Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 519-550.
- 47 Legname GA, *et al.* European, EP2453899A0, 2012-05-23.
- 48 Hseu YC, *et al.* Humic acid induces apoptosis in human endothelial cells. *Toxicol Appl Pharm*, 2002, 182: 34-43.
- 49 Qi S, *et al.* Damage to lung epithelial cells and lining fluid antioxidant defense by humic acid. *Environ Toxicol Phar*, 2008, 26: 96-101.
- 50 Hseu YC, *et al.* The effects of humic acid-arsenate complexes on human red blood cells. *Environ Res*, 2002, 89: 131-137.
- 51 Yen CC, *et al.* The diabetogenic effects of the combination of humic acid and arsenic: *in vitro* and *in vivo* studies. *Toxicol Lett*, 2007, 172: 91-105.
- 52 Mirza MA, *et al.* Role of humic acid on oral drug delivery of an antiepileptic drug. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37: 310-319.
- 53 Martini S, *et al.* Increasing photostability and water-solubility of carotenoids: synthesis and characterization of β -carotene-humic acid complexes. *J Photoch Photobio B*, 2010, 101: 355-361.
- 54 Klöcking R, *et al.* Development of an innovative peat lipstick based on the UV-B protective effect of humic substances. *Mires Peat*, 2013, 11: 1-9.
- 55 Wollina U. A natural source for dermatocosmetics and dermatotherapeutics. *J Cutan Aesthet Surg*, 2009, 2: 17-20.

(上接第 460 页)

- 12 Pereswetoff-Morath L. Microspheres as nasal drug delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev*, 1998, 29: 185-194.
- 13 Li ZJ(李仲谨), Liu JG(刘节根). Study on the adsorption performance of the crosslinked starch microsphere toward Cr^{3+} . *Technol Water Treat(水处理技术)*, 2009, 35(3): 42-45.
- 14 Cai HS(蔡鸿生), Wu DF(吴东方), He W(何文), *et al.* Cytotoxicity of aspirin-carrying starch microspheres for intranasal administration. *Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志)*, 2001, 21: 261-262.
- 15 Wang L(王磊), Li ZJ(李仲谨), Zhao XF(赵新法), *et al.* Adsorption characteristic of crosslinked starch microspheres for copper ions. *Polymer Mater Sci Eng(高分子材料科学与工程)*, 2008, 24: 104-107.
- 16 Tian L(田莉), Chen Y(陈宇), Min SJ(闵思佳). Research on cytotoxicity of silk fibroin gel materials prepared with polyepoxy compound. *J Biomed Eng(生物医学工程学杂志)*, 2007, 24: 1309-1313.
- 17 Lu HL(卢慧丽), Lin DQ(林东强), Yao SJ(姚善涇). Influences of ligand density and pore size on BSA adsorption on agarose-based DEAE-ion-exchange resins. *CIESC J(化工学报)*, 2011, 62: 3164-3170.
- 18 Ao ZH, Jane JL. Characterization and modeling of the A- and B-granule starches of wheat, triticale, and barley. *Carbohydr Polym*, 2007, 67: 46-55.