

迷迭香酸烷基酯的来源及药理活性研究进展

丁丽敏, 赵紫燕, 刘茜茜, 刘荣霞*

烟台大学药学院 新型制剂与生物技术药物研究山东省高校协同创新中心
分子药理和药物评价教育部重点实验室, 烟台 264005

摘要:迷迭香酸是一种广泛存在于唇形科植物中的天然水溶性酚酸化合物,由咖啡酸和3,4-二羟基苯基乳酸酯化缩合而成,其具有抗氧化、抗菌、抗炎、抗肿瘤等广泛的药理活性。迷迭香酸衍生物主要是通过通过对迷迭香酸侧链羧基进行结构改造所得到的一系列化合物,其中具有不同长度烷基链的迷迭香烷基酯,研究最为广泛。迷迭香酸烷基酯体外药理活性研究显示,其具有抗心血管疾病、抗氧化、抗菌、抗炎、抗过敏等药理活性,而且随着酯链长度的不同其活性强度及作用机理存在一定差异。本文主要对迷迭香酸烷基酯的来源及其药理活性进行综述,为迷迭香酸及迷迭香酸烷基酯在临床上的进一步开发利用提供理论依据。

关键词:迷迭香酸;迷迭香酸烷基酯;抗心血管疾病;抗氧化;抗炎;抗菌

中图分类号:R917

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)3-0525-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.3.023

Advances in research on the sources and pharmacological activities of alkyl rosmarinates

DING Li-min, ZHAO Zi-yan, LIU Qian-qian, LIU Rong-xia*

Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Ministry of Education, Collaborative Innovation Center of Advanced Drug Delivery System and Biotech Drugs in Universities of Shandong, School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China

Abstract: Rosmarinic acid, as a natural water-soluble phenolic acid, is widely distributed in plants of the Labiatae. It is an ester of caffeic acid and 3,4-dihydroxyphenyl lactate. It possesses numerous pharmacological activities, such as anti-oxidation, anti-bacterial, anti-inflammatory and anti-tumor, and so on. Derivatives of rosmarinic acid are mainly obtained by structural modification of the carboxyl group of the rosmarinic acid side chains. Among them, alkyl rosmarinates with different length alkyl chains have been most extensively studied. The pharmacological studies of alkyl rosmarinates have shown that they have anti-cardiovascular disease, anti-oxidation, anti-bacterial, anti-inflammatory, anti-allergic and other activities, and their pharmacological activities and mechanisms vary with the length of the alkyl chains. In this paper, the sources and pharmacological activities of alkyl rosmarinates are reviewed, which provide the theoretical basis for the further development and utilization of rosmarinic acid and alkyl rosmarinates.

Key words: rosmarinic acid; alkyl rosmarinate; anti-cardiovascular disease; anti-oxidation; anti-inflammatory; anti-bacterial

迷迭香酸(rosmarinic acid)是由意大利科学家Scarpati在1985年首次从唇形科(Labiatae)植物迷迭香中分离得到的一种水溶性天然多酚酸,由一分子咖啡酸和一分子3,4-二羟基苯基乳酸酯化缩合而成,分子式为 $C_{18}H_{16}O_8$,结构如图1所示^[1,2]。迷迭香酸广泛存在于丹参^[3]、薄荷^[4]、迷迭香^[5]、百里

香^[6]等唇形科植物中。迷迭香酸的药理活性研究表明,其具有抗氧化^[7]、抗炎^[8]、抗肿瘤^[9]、抗菌^[10]等作用;最新研究表明,其还具有抗辐射^[11]、抗糖尿病^[12]以及抗心血管疾病^[13]等药理活性。虽然迷迭香酸具有广泛的药理活性,但极性大的特点影响了其在体内的跨膜吸收^[14],导致体内生物利用度较低,影响了其在临床上的进一步开发利用^[15]。近年来,有研究报道通过对迷迭香酸侧链上的羧基进行酯化所得到的迷迭香酸衍生物^[16,17],改善了迷迭香酸极性大的特点,其中研究最多的是具有不同长度

收稿日期:2019-06-19 接受日期:2019-11-20

基金项目:国家自然科学基金(81603326)

* 通信作者 E-mail:liurongxia@ytu.edu.cn

烷基链的迷迭香酸烷基酯,结构如图2所示。在已报道文献中,迷迭香酸烷基酯主要来自于化学合成,也有一部分短链烷基酯在植物中被发现。迷迭香酸烷基酯的药理活性研究表明,其具有抗心血管疾病^[18]、抗氧化^[19]、抗菌^[20]、抗炎^[21]、抗过敏^[22]等药理活性,而且药理活性随着酯链的不同呈现不同的活性强度。本文主要对迷迭香酸烷基酯的来源和药理活性研究进展进行综述,为迷迭香酸及其烷基酯在临床上的进一步开发利用提供理论依据。

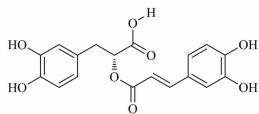


图1 迷迭香酸的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of rosmarinic acid

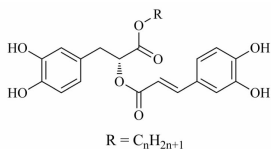


图2 迷迭香酸烷基酯的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of alky rosmarinate

1 迷迭香酸烷基酯的来源

迷迭香酸烷基酯的来源主要有两种途径:从天然植物中提取和化学合成。通过对迷迭香酸烷基酯在植物中的提取方法和化学合成方法进行总结,为快速、简便的获取大量迷迭香酸烷基酯提供理论依据。

1.1 植物提取方法

在已报道的文献中,仅发现一些短链酯存在于植物中,例如迷迭香酸甲酯、乙酯、丁酯,其中迷迭香酸甲酯在鼠尾草^[23]、百里香^[24]、紫苏^[25]等唇形科植物中被广泛发现。目前报道的从植物中获取迷迭香酸烷基酯的方法主要有:微波辅助提取法^[23]、加热回流提取法^[26]、减压蒸馏法^[27]、渗漉法^[28]、大孔树

脂法^[29]等;提取溶剂主要选择乙醇^[30]和甲醇^[6]。对迷迭香酸烷基酯的提取方法进行总结,有利于开发一种快速、高效的提取方法,为发现更多存在于植物中的迷迭香酸烷基酯,提供理论依据。

1.2 化学合成方法

虽然有部分短链迷迭香酸烷基酯存在于植物中,但是其含量较低,种类少,为了满足实验所需大量化合物的需求,目前主要采取化学合成手段,获取大量的迷迭香酸烷基酯。迷迭香酸烷基酯主要由迷迭香酸和相应的醇脱水缩合而成,已报道的化学合成方法的主要区别在于催化剂的选择。迷迭香酸烷基酯的化学合成方法如表1所示,总结如下:(1)以强酸性磺酸树脂 Amberlite IR120H 为催化剂,在 55~70 °C 条件下,搅拌反应 4~21 天,得到迷迭香酸烷基酯^[17]。该方法可以合成具有较长碳链的迷迭香酸烷基酯,所获得化合物纯度较高,但是耗费时间较长。(2)以浓硫酸为催化剂,搅拌反应过夜,得到迷迭香酸乙酯^[31]。该方法相对简单,但不适合合成具有较长碳链的迷迭香酸烷基酯。(3)以盐酸为催化剂,在室温下反应获得迷迭香酸烷基酯,该方法和方法(2)类似^[22]。(4)以氯化亚砷为催化剂,在 N₂ 和冰浴条件下,搅拌反应 18 h,得到迷迭香酸甲酯^[21]。该方法操作复杂,毒性较大,但是选择性好。(5)以对甲苯磺酸为催化剂,加热回流反应 48 小时,得到迷迭香酸十二酯^[32]。该方法操作简单,但是耗费时间较长。(6)以 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDC)和 4-二甲基氨基吡啶(DMAP)为催化剂,在室温下搅拌反应,得到迷迭香酸烷基酯^[33]。该方法相对简单,而且具有较好的选择性,对于直链和支链的迷迭香酸烷基酯的合成都适用。本实验室对上述合成方法进行了考察,结果发现,使用方法(6)中的催化剂合成具有不同长度碳链的迷迭香酸烷基酯效果较好,在 4~8 小时内可以快速合成具有 12 个碳链以内的迷迭香酸烷基酯,合成时间随碳链的增长而延长。

表1 迷迭香酸烷基酯化学合成方法总结

Table 1 Summary table of chemical synthesis methods of alkyl rosmarinate

方法 Method	催化剂 Catalyst	迷迭香酸烷基酯 Alky rosmarinate	反应温度及时间 Reaction temperature and time
1	强酸性磺酸树脂 Amberlite IR120H Strong acid sulfonic acid resin Amberlite IR120H	迷迭香酸甲、丁、辛、十二、十六、二十酯 Methyl, butyl, octyl, dodecyl, cetyl, twenty rosmarinate	50~70 °C; 4~21 天 ^[17] 50~70 °C; 4~21 d ^[17]
2	浓硫酸 Concentrated sulfuric acid	迷迭香酸乙酯 Ethyl rosmarinate	室温; 1 天 ^[31] Room temperature; 1 d ^[31]

续表 1 (Continued Tab. 1)

方法 Method	催化剂 Catalyst	迷迭香酸烷基酯 Alky rosmarinate	反应温度及时间 Reaction temperature and time
3	盐酸 Hydrochloric acid	迷迭香酸甲、丙、己酯 Methyl, propyl, hexyl rosmarinate	室温 ^[22] Room temperature ^[22]
4	氯化亚砷 Thionyl chloride	迷迭香酸甲酯 Methyl rosmarinate	N ₂ 和冰浴; 18 小时 ^[21] N ₂ and ice bath; 18 h ^[21]
5	对甲苯磺酸 p-Toluenesulfonic acid	迷迭香酸十二酯 Dodecyl rosmarinate	加热回流; 48 小时 ^[32] Heating reflux; 48 h ^[32]
6	EDC 和 DMAP EDC and DMAP	迷迭香酸乙、丙、丁酯及其他支链酯 Ethyl, propyl, butyl rosmarinate and other branched esters	室温 ^[33] Room temperature ^[33]

2 迷迭香酸衍生物的药理活性

迷迭香酸烷基酯具有广泛的药理活性, 总结见表 2, 详细情况如下所述。

2.1 抗心血管疾病

2.1.1 抗血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖

动脉血管内皮结构主要由血管平滑肌细胞 (VSMC) 构成, 并控制着动脉血管的张力^[34,35]。血管内皮的活化, 会导致 VSMC 表型的转化, 造成 VSMC 过度增殖和迁移; VSMC 的过度增殖和迁移会造成血管再狭窄和动脉粥样硬化^[36]。因此, 预防 VSMC 的过度增殖, 是治疗动脉粥样硬化的重要手段。在本实验室^[18]的前期研究中, 使用刃天青转化法评价了迷迭香酸在血小板衍生因子 (PDGF) 刺激 VSMC 增殖的体外 VSMC 增殖模型中对 VSMC 的抑制作用, 结果发现, 迷迭香酸甲酯的 IC₅₀ 值为 3.12 μmol/L, 比迷迭香酸的 IC₅₀ 值 5.79 μmol/L 低约 1.8 倍, 这表明迷迭香酸甲酯的抗 VSMC 活性强于迷迭香酸; 而且在小鼠股动脉套管损伤模型 (mouse femoral artery cuff model), 迷迭香酸甲酯也显示出对 VSMC 异常增殖的显著抑制作用。

2.1.2 抗高血压

Wicha 等^[31]通过“器官浴系统” (organ bath system) 研究了迷迭香酸乙酯的抗高血压活性及其作用机制。研究结果发现, 迷迭香酸乙酯在内皮完整的主动脉环中可以降低由苯肾上腺素诱导的高血压, 并且呈剂量依赖性; 其作用机制研究显示, 迷迭香酸乙酯主要通过控制电压门控钾通道的开放以及细胞内储存的 Ca²⁺ 的释放和阻断细胞外 Ca²⁺ 的流入等内皮依赖性途径, 诱导主动脉环松弛, 从而降低血压。

2.1.3 抗缺血性损伤

缺血性脑卒中是造成人死亡的主要疾病之一^[37]。Wu 等^[38]研究了迷迭香酸丁酯对氧和葡萄糖剥夺及过氧化氢诱导的 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞死亡的抑制作用, 结果发现, 迷迭香酸丁酯通过同时抑制缺血性神经元损伤和小胶质细胞炎症两个途径抑制 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞的死亡; 进一步的作用机理研究表明, 迷迭香酸丁酯主要通过下调促凋亡蛋白 Bax 和 p53 的表达, 并上调抗凋亡蛋白磷酸化死亡相关蛋白激酶 (DAK) 的表达, 抑制 iNOS 和环氧合酶-2 (COX-2) 的表达, 抑制 NO、IL-1β、PGE₂ 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 的释放从而达到抗缺血性损伤的目的。

2.1.4 抗血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞的损伤会导致血管内皮功能异常, 从而诱发一系列的心血管疾病, 危害人体健康^[39]。Shen 等^[40]研究发现, 虽然迷迭香酸及其乙酯均以剂量依赖性方式升高抗细胞凋亡因子 Bcl-2 表达并降低促细胞凋亡因子 Bax 表达, 从而减弱高葡萄糖诱导的内皮细胞凋亡, 但是分子对接分析预测显示, 迷迭香酸乙酯比迷迭香酸对蛋白激酶 B (Akt) 的亲和力更强, 因此迷迭香酸乙酯对高糖诱导的人内皮细胞 EA.hy926 损伤的抑制作用强于迷迭香酸; 其作用机制研究表明, 迷迭香酸乙酯主要通过减少活性氧 (ROS) 的产生, 调节 PI3K / Akt / Bcl-2 通路、核因子-κB (NF-κB) 通路和 c-Jun N-末端激酶 (JNK) 通路, 从而达到保护内皮细胞免受高糖诱导的细胞凋亡的目的。Zeng 等^[41]研究也发现, 从天竺葵植物中分离得到的迷迭香酸乙酯对 α-葡萄糖苷酶和高葡萄糖诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 损伤, 具有很好的抑制作用。迷迭香酸乙酯有

望作为糖尿病引发的心血管疾病的候选药物进行深入研究。

2.2 抗氧化

机体发生过氧化反应会导致体内脂质的氧化及重要酶活性的丧失,造成机体功能紊乱,从而引发疾病的产生。因此,发现具有较好抗氧化活性的化合物是治疗疾病的关键^[42]。目前研究化合物抗氧化能力的方法主要有:氧自由基吸收能力;2,2-二苯基-1-苦基肼(DPPH)自由基的清除能力;铁还原抗氧化能力等^[17]。

Ding 等^[43]从牛至中分离得到迷迭香酸甲酯,并通过 DPPH 自由基清除、ABTS + 自由基阳离子清除、金属离子螯合及脂质过氧化等体外实验评估了其抗氧化活性;结果发现,迷迭香酸甲酯具有较好的抗氧化活性。Lecomte 等^[17]通过化学合成得到具有不同侧链长度(碳链长度 1 ~ 20)的迷迭香酸烷基酯,并通过 DPPH 自由基清除实验评估了其抗氧化能力,结果发现在使用相同摩尔量化合物的情况下,迷迭香酸十二酯清除 DPPH 的量(12.36 ± 0.19 mol)大约是迷迭香酸清除 DPPH 量(9.78 ± 0.06 mol)的 1.3 倍,迷迭香酸十二酯的抗氧化活性强于迷迭香酸。Lecomte 等^[44]通过过氧化氢酶(CAT)活性测定法,评估迷迭香酸烷基酯(甲酯、丁酯、辛酯、十二酯、十六酯、十八酯、二十酯)在乳液中的抗氧化能力随碳链长度的变化,结果发现,迷迭香酸烷基酯的抗氧化活性随碳链的增长呈抛物线增长趋势,辛酯的抗氧化活性最高。Lee 等^[45]比较了迷迭香酸衍生物在核黄素存在的 O/W 乳液中的抗氧化活性随其酯链长度的变化,结果发现,迷迭香酸丁酯、辛酯和十二酯显示出比迷迭香酸及其他烷基酯更好的抗氧化活性。研究结果表明迷迭香酸烷基酯需要合适的非极性基团才能展示出最大的抗氧化活性,而且迷迭香酸烷基酯抗氧化活性的大小与检测方法及实验条件有一定关系。

Panya 等^[46]的研究结果发现,在 α -生育酚存在的 O/W 乳液中,所有烷基酯均显示与其具有拮抗作用,只有迷迭香酸显示协同作用;该结果可能是由于 α -生育酚促进了迷迭香酸转化为咖啡酸,这种咖啡酸的形成是迷迭香酸和 α -生育酚产生协同抗氧化活性的原因,因为形成另外的抗氧化剂可以进一步提高乳液的抗氧化性。

2.3 抗炎

Kang 等^[21]研究发现,迷迭香酸甲酯对骨胶原

诱导的风湿病模型小鼠具有较好的抗风湿作用,其机制主要是通过抑制细胞炎症因子白细胞介素(IL)-2 的释放和 T 细胞的增殖,从而发挥抗风湿作用。So 等^[47]研究发现,迷迭香酸甲酯在 RAW 264.7 细胞中可以抑制脂多糖(LPS)诱导的一氧化氮的产生及促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-10,单核细胞趋化蛋白-1,干扰素- β 和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的释放,其还可以抑制 NF- κ B 的激活,从而达到抗炎活性;其作用通道研究表明,迷迭香酸甲酯主要通过同时诱导血红素加氧酶-1(HO-1)和抑制骨髓分化初级应答基因 88(MyD88)依赖性和非依赖性途径,达到抗炎目的。

Thammason 等^[32]研究发现,迷迭香酸乙酯可以有效抑制 LPS 诱导的肺泡巨噬细胞的一氧化氮(NO)和前列腺素-2(PGE₂)的产生,而且,其对 NO 和 PGE₂ 的抑制活性是阳性药地塞米松的 2 倍;其作用机制研究表明其可能通过部分下调 NF- κ B 的激活抑制 NO 和 PGE₂ 的产生,从而达到治疗肺部炎症的目的。

2.4 抗菌

Amin 等^[48]研究发现,*Hyptis atrorubens* Poit 中的迷迭香酸及其甲酯具有较好的抗菌活性,尤其是抗革兰阳性菌活性;通过使用纯化合物处理致病菌发现,迷迭香酸甲酯的抗菌活性强于迷迭香酸,而且迷迭香酸甲酯的杀菌速率与其作用时间依赖性更强。Suriyarak 等^[49]研究了迷迭香酸烷基酯的抗葡萄球菌 LTH1502 和大肠杆菌 K-12 LTH4263 活性随碳链长度的变化,结果发现迷迭香酸烷基酯仅对葡萄球菌 LTH1502 产生抗菌活性,而且当碳链长度低于 8 个碳或者高于 12 个碳时抗菌活性较差;分别在葡萄球菌 LTH1502 的滞后期、静止期和指数期用迷迭香酸烷基酯进行处理,结果迷迭香酸仅对静止期的细菌有抑制作用,而迷迭香酸甲酯和十二酯对三个时期的细菌均有抑制作用;通过荧光显微镜的观察可知,各化合物与细菌的相互作用不同,从而导致了其抗菌活性的不同。Suriyarak 等^[20]研究了 PH、盐的种类和浓度对迷迭香酸及其十二酯抗葡萄球菌 LTH1502 活性的影响,结果发现,迷迭香酸的抗菌活性受 PH、盐的种类和浓度影响较大,迷迭香酸十二酯不受影响;迷迭香酸十二酯的抗菌活性高于迷迭香酸,是由于酯化增加了化合物对细胞膜的亲和力及降低了化合物对改变其电荷的环境条件变化的敏感性,从而达到较好的抗菌活性。

2.5 其他

Rauf 等^[50]研究发现,迷迭香甲酯对碳酸酐酶-II 具有较好的抑制活性 ($IC_{50} = 39.50 \pm 1.14 \mu\text{mol/L}$),可作为潜在的利尿剂、抗青光眼和抗癫痫药进行进一步的研究。Kang 等^[51]研究发现,在醛糖还原酶活性抑制实验中,迷迭香酸甲酯和乙酯的 IC_{50} 值分别为 0.060 ± 0.002 和 $0.100 \pm 0.002 \mu\text{mol/L}$,比迷迭香酸的 IC_{50} 值 ($0.300 \pm 0.022 \mu\text{mol/L}$) 分别低 5 倍和 3 倍,这表明迷迭香酸甲酯和乙酯对醛糖还原酶活性的抑制作用强于迷迭香酸。Zhu 等^[22]通过检测白血病细胞 (RBL-2H3) 的 β -氨基己糖苷酶释放量,评估迷迭香酸及其甲酯、丙酯、己酯的抗过敏活性,结果发现迷迭香酸丙酯 ($IC_{50} = 23.7 \mu\text{mol/L}$) 展现出最好的抗过敏活性,是迷迭香酸 ($IC_{50} = 1.31 \text{ mmol/L}$) 抗过敏活性的 55.4

倍。Sherratt 等^[52]研究了迷迭香酸烷基酯的碳链的长度对其抗氧化和干扰膜胆固醇结构域形成的影响,结果发现,迷迭香酸辛酯表现出最大的抗氧化活性,并且显著抑制膜胆固醇结构域的形成,迷迭香酸烷基酯的抗氧化和干扰膜胆固醇结构域形成活性不随碳链长度的增长而增强,与其能够进入脂质双层以捕获细胞内自由基的适宜碳链长度有关。Wang 等^[53,54]发现迷迭香酸甲酯对 6-羟基多巴胺和 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森大鼠模型有很好的治疗作用,其主要作用机制可能是通过抗氧化和抗炎作用达到保护神经元的作用。另外,Cao 等^[55]发现迷迭香酸乙酯同样对 MPTP 诱导的帕金森大鼠模型有很好的治疗作用,其可能作用机制与迷迭香酸甲酯一致。

表 2 迷迭香酸烷基酯药理活性总结

Table 2 Summary of pharmacological activities of alkyl rosmarinates

药理活性 Pharmacological activities	评估方法或模型 Evaluation method or model	烷基酯 Alkyl rosmarinates
抗心血管疾病 Anti-cardiovascular disease	VSMC 增殖模型;小鼠股动脉套管损伤模型 VSMC proliferation model; “器官浴系统”模型;人内皮细胞系 EA. hy926 及人脐静脉内皮细胞损伤模型 Mouse femoral artery cannula injury model "organ bath system" model; human endothelial cell line EA. hy926 and human umbilical vein endothelial cell injury model	迷迭香酸甲酯 ^[18] Methyl rosmarinate ^[18] 迷迭香酸乙酯 ^[31,40,41] Ethyl rosmarinate ^[31,40,41]
抗氧化 Antioxidant	SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞死亡模型 SH-SY5Y neuroblastoma cell death model DPPH 自由基及 ABTS + 自由基阳离子清除; 金属离子螯合;脂质过氧化;CAT 实验 DPPH free radical and ABTS + radical cation scavenging; metal ion chelation; lipid peroxidation; CAT experiment	迷迭香酸丁酯 ^[38] Butyl rosmarinate ^[38] 迷迭香酸甲酯、丁酯、辛酯、十二酯 ^[17,43,45] Methyl, butyl, octyl, dodecyl rosmarinate ^[17,43,45]
抗炎 Anti-inflammatory	骨胶原诱导的小鼠风湿病模型 Collagen-induced mouse rheumatism model	迷迭香酸甲酯 ^[21] Methyl rosmarinate ^[21]
抗菌 Antibacterial	RAW 264.7 细胞模型 RAW 264.7 cell model 肺泡巨噬细胞模型 Alveolar macrophage model	迷迭香酸甲酯 ^[47] Methyl rosmarinate ^[47] 迷迭香酸乙酯 ^[32] Ethyl rosmarinate ^[32]
抗过敏 Anti-allergic	革兰阳性菌;葡萄球菌 LTH1502 Gram-positive bacteria; Staphylococcus LTH1502	迷迭香酸甲酯、辛酯、十二酯 ^[20,48,49] Methyl, octyl, dodecyl rosmarinate ^[20,48,49]
抗帕金森疾病 Anti-Parkinson disease	白血病细胞模型 Leukemia cell model 6-羟基多巴胺和 MPTP 诱导的帕金森大鼠模型 Parkinson's rat model induced by 6-hydroxydopamine and MPTP	迷迭香酸丙酯 ^[22] Propyl rosmarinate ^[22] 迷迭香酸甲酯 ^[53,54] 、乙酯 ^[55] Methyl rosmarinate ^[53,54] Ethyl rosmarinate ^[55]

3 结语

迷迭香酸作为一种天然水溶性酚酸,虽然其具有广泛的药理活性,但是在体内吸收困难,生物利用度低,极大的限制了其进一步的开发利用。迷迭香酸烷基酯是对迷迭香酸的极性羧基进行酯化所产生

的衍生物,而且部分短链烷基酯曾在植物中被发现,也属于天然酚酸类化合物。迷迭香酸烷基酯的药理活性研究表明,其保留了迷迭香酸抗心血管疾病、抗氧化、抗炎、抗菌、抗过敏等广泛的药理活性,而且某些迷迭香酸烷基酯的药理活性强于迷迭香酸。在抗

氧化、抗菌和抗过敏等药理活性实验中,迷迭香酸烷基酯的活性随其烷基链长度的变化呈现一种抛物线增长趋势。目前,有关迷迭香酸烷基酯的研究主要局限于体外或体内药理活性等的基础研究。要将迷迭香酸烷基酯应用于临床疾病的治疗,还需要进行安全性评价和药代动力学研究等方面的工作,为其相关药物开发提供研究基础。

参考文献

- 1 Petersen M, et al. Rosmarinic acid [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62:121-125.
- 2 Wu JZ, et al. Progress in the research on rosmarinic acid [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2005, 17: 383-388.
- 3 Moharram AE, et al. Polyphenolic profile and biological activity of *Salvia splendens* leaves [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64:1678-1687.
- 4 Li M, et al. Chemical constituents from *Mentha canadensis* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2013, 49(5):144-147.
- 5 Amoah S, et al. Rosmarinic acid-pharmaceutical and clinical aspects [J]. *Planta Med*, 2016, 82:388-406.
- 6 Sevindik HG, et al. Phytochemical studies and quantitative HPLC analysis of rosmarinic acid and luteolin 5-*O*- β -D-glucopyranoside on *Thymus praecox* subsp. *grossheimii* var. *grossheimii* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2015, 63:720-725.
- 7 Tache A, et al. Assessment of role of rosmarinic acid in preventing oxidative process of low density lipoproteins [J]. *Chem Pap*, 2012, 66:1166-1170.
- 8 Ghasemzadeh Rahbardar M, et al. Anti-inflammatory effects of ethanolic extract of *Rosmarinus officinalis* L. and rosmarinic acid in a rat model of neuropathic pain [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86:441-449.
- 9 Venkatachalam K, et al. Biochemical and molecular mechanisms underlying the chemopreventive efficacy of rosmarinic acid in a rat colon cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 37-50.
- 10 Akhtar MS, et al. Isolation and characterization of antimicrobial compound from the stem-bark of the traditionally used medicinal plant *Adenium obesum* [J]. *J Tradit Complement Med*, 2017, 7:296-300.
- 11 Bae JS, et al. Perilla frutescens leaves extract ameliorates ultraviolet radiation-induced extracellular matrix damage in human dermal fibroblasts and hairless mice skin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 195:334-342.
- 12 Jayanthi G, et al. RA abrogates hepatic gluconeogenesis and insulin resistance by enhancing IRS-1 and AMPK signalling in experimental type 2 diabetes [J]. *Rsc Advances*, 2015, 5: 44053-44067.
- 13 Lee JJ, et al. *Agastache rugosa* Kuntze extract, containing the active component rosmarinic acid, prevents atherosclerosis through up-regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitors p21 WAF1/CIP1, and p27 KIP1 [J]. *J Funct Foods*, 2017, 30:30-38.
- 14 Pedro L Falé, et al. Effect of luteolin and apigenin on rosmarinic acid bioavailability in Caco-2 cell monolayers [J]. *Food Funct*, 2013, 4:426-431.
- 15 Wang J, et al. Pharmacokinetics of rosmarinic acid in rats by LC-MS/MS: absolute bioavailability and dose proportionality [J]. *RSC Adv*, 2017, 7:9057-9063.
- 16 Durand E, et al. Regioselective synthesis of diacylglycerol rosmarinates and evaluation of their antioxidant activity in fibroblasts [J]. *Eur J Lipid Sci Tech*, 2015, 117(8):1-12.
- 17 Lecomte J, et al. Synthesis, characterization and free radical scavenging properties of rosmarinic acid fatty esters [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 2010, 87:615-620.
- 18 Liu RX, et al. Constituents of mediterranean spices counteracting vascular smooth muscle cell proliferation; identification and characterization of rosmarinic acid methyl ester as a novel inhibitor [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(1700860):1-10.
- 19 Panya A, et al. An investigation of the versatile antioxidant mechanisms of action of rosmarinic acid alkyl esters in oil-in-water emulsions [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60:2692-2700.
- 20 Suriyarak S, et al. Antimicrobial mechanism and activity of dodecyl rosmarinic acid against *Staphylococcus carnosus* LTH1502 as influenced by addition of salt and change in pH [J]. *J Food Protect*, 2014, 77:444-452.
- 21 Kang MA, et al. Development of the potent anti-rheumatoid arthritis compound derived from rosmarinic acid and the evaluation of the activity in collagen-induced arthritis mouse model [J]. *Int J Pharmacol*, 2015, 11:248-252.
- 22 Zhu FX, et al. Antiallergic activity of rosmarinic acid esters is modulated by hydrophobicity, and bulkiness of alkyl side chain [J]. *Biosci, Biotech, Bioch*, 2015, 79:1178-1182.
- 23 Putnik P, et al. Microwave-assisted extraction (MAE) of dalmatian sage leaves for the optimal yield of polyphenols: HPLC-DAD identification and quantification [J]. *Food Anal Method*, 2016, 9:2385-2394.
- 24 Fecka I, et al. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from Lamiaceae: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques [J]. *Food Chem*, 2008, 108:1039-1053.
- 25 Ding LM, et al. Quantification of methyl rosmarinic acid and rosmarinic acid in different traditional chinese medicine [J]. *J Yantai Univ: Nat Sci and Eng*(烟台大学学报: 自然科学与工程版), 2019, 32:124-128.
- 26 Zhou W, et al. Phenolic constituents from *Isodon lophanthoides* var. *graciliflorus* and their antioxidant and antibacterial activities [J]. *J Funct Foods*, 2014, 6:492-498.

- 27 Aziz S, et al. Isolation of a new antibacterial polyphenol from *Thymus serpyllum* [J]. Chem Nat Compd, 2014, 49: 1023-1027.
- 28 Taiwo B J, et al. Radical scavenging compounds from the aerial parts of *Solenostemon monostachys* Briq (Lamiaceae) [J]. Afr J Tradit Complem, 2015, 12: 140-144.
- 29 Lin L, et al. Isolation and identification of ent-kaurane-type diterpenoids from *Rabdosia serra* (Maxim.) Hara leaf and their inhibitory activities against HepG-2, MCF-7, and HL-60 cell lines [J]. Food Chem, 2012, 131: 1009-1014.
- 30 Huo L N, et al. Bioassay-guided isolation and identification of xanthine oxidase inhibitory constituents from the leaves of *Perilla frutescens* [J]. Molecules, 2015, 20: 17848-17859.
- 31 Wicha P, et al. Ethyl rosmarinate relaxes rat aorta by an endothelium-independent pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 766: 9-15.
- 32 Zheng XG, et al. Synthesis, purification and structure characterization of rosemary acid lauryl alcohol ester [J]. China Food Addit (中国食品添加剂), 2013, 3: 90-93.
- 33 Thammason H, et al. Ethyl rosmarinate inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E₂ production in alveolar macrophages [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 824: 17-23.
- 34 Mitra R, et al. Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target [J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(63): 2-13.
- 35 Torres N, et al. Nutrition and atherosclerosis [J]. Arch Med Res, 2015, 46: 408-426.
- 36 Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. Trends Immunol, 2013, 11: 117-117.
- 37 He SC, et al. Propagermanium, a CCR2 inhibitor, attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by microglia [J]. Neurochem Int, 2019, 125: 99-110.
- 38 Wu L, et al. Dual anti-ischemic effects of rosmarinic acid n-butyl ester via alleviation of DAPK-p53-mediated neuronal damage and microglial inflammation [J]. Acta Pharmacol Sin (中国药理学报: 英文版), 2017, 38: 459-468.
- 39 Zhao YX, et al. Research progress of circular RNA in regulating vascular endothelial dysfunction [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2019, 54: 228-234.
- 40 Shen YH, et al. Ethyl rosmarinate protects high glucose-induced injury in human endothelial cells [J]. Molecules, 2018, 23(12): 2-20.
- 41 Zeng B, et al. Phenolic compounds from *clinopodium chinense* (Benth.) O. Kuntze and their inhibitory effects on α -glucosidase and vascular endothelial cells injury [J]. Chem Biodivers, 2016, 13: 596-601.
- 42 Hou M, et al. Progress of researches on anti-inflammatory, anti-allergic and anti-oxidant activity of Labiates plants [J]. Sci Techno Rev (科技导报), 2009, 27(4): 98-101.
- 43 Ding HY, et al. Antioxidant and antimelanogenic properties of rosmarinic acid methyl ester from *Origanum vulgare* [J]. Food Chem, 2010, 123: 254-262.
- 44 Laguerre M, et al. Relationship between hydrophobicity and antioxidant ability of "phenolipids" in emulsion: a parabolic effect of the chain length of rosmarinate esters [J]. J Agr Food Chem, 2010, 58: 2869-2876.
- 45 Lee JH, et al. Comparison of antioxidant capacities of rosmarinate alkyl esters in riboflavin photosensitized oil-in-water emulsions [J]. J Am Oil Chem Soc, 2013, 90: 225-232.
- 46 Panya A, et al. Interactions between α -tocopherol and rosmarinic acid and its alkyl esters in emulsions: synergistic, additive, or antagonistic effect [J]. J Agr Food Chem, 2016, 60: 10320-10330.
- 47 So Y, et al. Rosmarinic acid methyl ester inhibits LPS-induced NO production via suppression of MyD88-dependent and -independent pathways and induction of HO-1 in RAW264.7 cells [J]. Molecules, 2016, 21(8): 2-15.
- 48 Séverine Mahieux. Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydromethanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae) [J]. Evid-Based Compl Alt, 2013, 4: 1-11.
- 49 Suriyarak S, et al. Impact of fatty acid chain length of rosmarinate esters on their antimicrobial activity against *Staphylococcus carnosus* LTH1502 and *Escherichia coli* K-12 LTH4263 [J]. J Food Protect, 2013, 76: 1539-1548.
- 50 Rauf A, et al. Carbonic anhydrase and urease inhibitory potential of various plant phenolics using in vitro and in silico methods [J]. Chem Biodivers, 2017, 14(6): 1-28.
- 51 Kang J, et al. Isolation, modification, and aldose reductase inhibitory activity of rosmarinic acid derivatives from the roots of *Salvia grandifolia* [J]. Fitoterapia, 2016, 112: 197-204.
- 52 Sherratta SCR, et al. Rosmarinic acid and its esters inhibit membrane cholesterol domain formation through an antioxidant mechanism based, in nonlinear fashion, on alkyl chain length [J]. BBA-Biomembranes, 2019, 1861: 550-555.
- 53 Wang XH, et al. Effect of methylrosmarinate on the oxidative stress of mice induced by 6-OHDA [J]. J Yangzhou Univ: Agric Life Sci (扬州大学学报: 农业与生命科学版), 2017, 38(4): 30-34.
- 54 Wang XH, et al. Protective effect of methyl rosmarinate on dopaminergic neuron injury in mice with Parkinson's disease [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2018, 40: 154-157.
- 55 Cao GY, et al. Neuroprotective effect of ethyl rosmarinate against MPTP induced mouse model of Parkinson's disease [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2017, 28: 2346-2348.