

• 综 述 •

迷迭香酸生物学作用研究进展*

李 珂 综述, 胡志敏[△] 审校

(武汉市中西医结合医院检验科, 湖北武汉 430022)

摘 要: 迷迭香酸(RA)是一种天然存在的羟基化合物, 常见于多种植物中, 如迷迭香和紫苏。它是一些中草药的主要活性成分, 有抗炎、抗氧化、抗抑郁的能力, 并且同时还具有抗菌作用、抗病毒活性, 这些属性增加了对 RA 及其衍生物的需求, 使其广泛应用于食品、药品和化妆品领域。本文对其生产方法、药理作用的研究情况进行了综述, 旨在为其后续研究提供帮助。

关键词: 迷迭香酸; 抗病毒; 抗菌作用; 药理作用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 09. 003

中图法分类号: R285

文章编号: 1673-4130(2019)09-1032-05

文献标识码: A

Advances in biological effects of rosmarinic acid*

LI Ke, HU Zhimin[△]

(Department of Clinical Laboratory, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Rosmarinic acid(RA) is a naturally occurring hydroxylated compound commonly found in many plants, such as rosemary and Perilla frutescens. It is the main active ingredient of some Chinese herbal medicines which has anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-depressant activities, anti-bacterial and anti-viral activities. These attributes increased the demand for RA and its derivatives making it widely used in food, medicine and cosmetics industries. This paper reviews the research methods of its production methods and pharmacological effects, and aims to provide assistance for its follow-up research.

Key words: Rosmarinic acid; anti-viral; anti-bacterial; pharmacological effect

迷迭香酸(RA)是一种天然存在的水溶性多酚类化合物。它分布广泛, 常见于唇形科、紫草科、葫芦科和伞形科的物种, 比如迷迭香、鼠尾草和紫苏。迷迭香酸的化学名称是[R(E)] α -[3-(3, 4-二羟基苯基)-1-氧代-2-丙烯基]氧基]-3, 4-二羟基苯丙酸。(化学结构见图 1)迷迭香酸可以由 L-苯丙氨酸和 L-酪氨酸通过包含苯丙氨酸氨裂解酶和肉桂酸 4-羟化酶在内的 8 种酶合成而来^[1], 也可以通过咖啡酸和 3, 4-二羟基苯基乳酸的酯化来化学生产^[2], 也可以直接从植物中提取。目前, 由于 RA 及其衍生物有着抗炎症、抗氧化、抗抑郁、抗肿瘤和抗微生物等功能, 引起了人们对它的兴趣。在临床上, RA 能减弱 T 细胞受体介导的信号传导, 减轻过敏性鼻炎、哮喘的症状, 还能减缓阿尔茨海默病的发展。不仅如此, 迷迭香酸在制药、食品和化妆品等领域也有着巨大的价值。随着迷迭香酸的用途越来越广, 其需求量也会进一步扩大。因此,

对迷迭香酸进行研究有着重要的现实意义和广阔的市场前景。

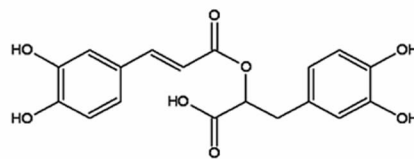


图 1 迷迭香酸的化学结构

1 迷迭香酸的生产及其衍生物

目前主要通过化学合成、生物合成、酶法合成和植物中提取的方法来制备迷迭香酸。同时也在研究植物生物技术来为 RA 的生产提供替代系统。

1.1 化学法 迷迭香酸的化学合成路线主要有以下 3 种: (1) 以胡椒基氯或胡椒醛为原料合成迷迭香酸及其衍生物, 总收率在 5% 左右; (2) 以 (S)-酪氨酸为原

* 基金项目: 武汉市卫生计生科研基金重点项目(WX18A06); 武汉市卫生计生科研基金中医药项目(WZ16D07)。

[△] 通信作者, E-mail: mycohu@163. com。

本文引用格式: 李珂, 胡志敏. 迷迭香酸生物学作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1032-1036.

料经 7 步反应合成了具有旋光性的(S)-(-)-迷迭香酸,总收率在 9%;(3)以甲基作为羟基保护基,以藜芦醛为起始原料,经 Erlenmeyer-Plochi 反应、水解开环、还原、保护、缩合、脱保护等 7 步反应,完成(±)-迷

迭香酸的合成^[3-4](图 2)。前两种方法收率较低而且成本高昂,第 3 种方法将收率提高到了 30%。但化学法整体存在得率低、产物光学纯度不高、成本高昂,污染环境等缺点。

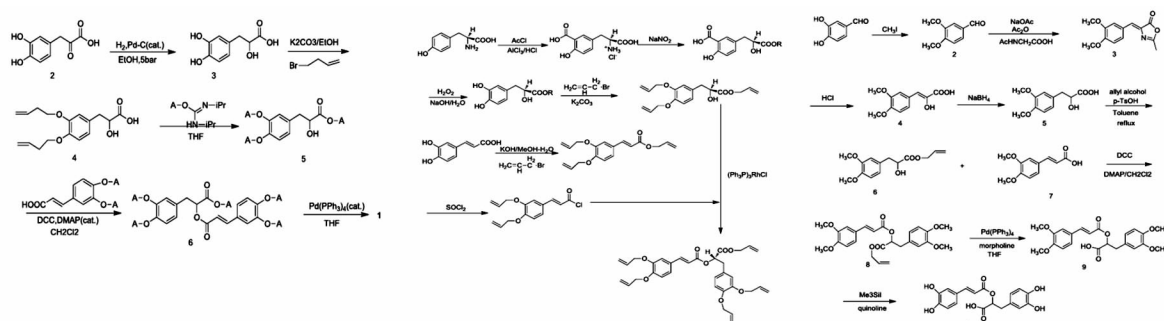


图 2 3 种合成迷迭香酸的化学方法

1.2 生物法 生物合成的途径包括苯丙氨酸和酪氨酸 2 条平行分支途径,在这个过程中有 8 种酶起到了重要的作用,该合成途径起始于芳香族氨基酸 L-苯丙氨酸和 L-酪氨酸。苯丙氨酸解氨酶(PAL),肉桂酸-4-羟化酶(C4H)和 4-香豆酸 CoA-连接酶(4CL)在 L-苯丙氨酸脱氨基转化为咖啡酸的过程中起着重要的作用。而 L-酪氨酸则转化为 4-羟基苯基乳酸,其中 L-酪氨酸转化为 4-羟基苯丙酮酸(pHPP)涉及了酪氨酸氨基转移酶(TAT)和羟基苯丙酮酸还原酶(HPPR)。生物法的反应条件温和、产物立体选择性高、对环境友好,是一种新的趋势。

1.3 浸渍法 将植物研磨后过筛,按其重量的 20 倍量加入 50%乙醇,室温浸泡 4 h 并搅拌,分离提取液,残渣加入原植物重量的 10 倍后再加入 50%乙醇,室温浸泡 6 h 并搅拌,分离提取液,离心后过滤除杂。加入抗坏血酸到滤液中,静置 6 h 后过滤去除沉淀。用 dH₂O 将滤液醇浓度调节至 20%,加到聚酰胺柱,用不同浓度的乙醇去洗柱,收集 60%乙醇洗脱时的流出液,然后在 60℃、-0.1 Mpa 的条件下减压脱醇浓缩,低温放置析出颗粒状迷迭香酸,最后真空减压干燥结晶^[5]。

1.4 植物生物技术 当从自然界中提取某种物质变得越来越困难时,植物生物技术可以为其生产提供替代系统。产生植物化学物质的植物细胞培养物相对于该领域的植物培养物具有几个优点:可以在世界任何地方收集所需产物,同时保持严格的生产和质量控制;不需要除草剂和杀虫剂;避免与气候或生态有关的问题;生长周期较短。然而,尽管具有这些优点,但很少有能够成功生产具有活性化合物的例子,这可能是由于缺乏植物次生代谢及其体外培养的知识和经验。植物生物技术通过鉴定参与生产和控制特定次

级代谢产物的生物合成基因和酶,并将其应用于植物次生代谢工程中。对其细胞系的选择、培养基的改良、生物反应器的设计进行优化,配合新的高通量转录分析方法(微阵列, cDNA-AFLP)和蛋白质组学来提高其产量。

1.5 RA 及其衍生物 最著名的 RA 衍生物,紫草酸(C₂₇H₂₂O₁₂)是 RA 和咖啡酸的缀合物。紫草酸 B(C₃₆H₃₀O₁₆)是一种更复杂的咖啡酸酯,存在于紫草科植物中。Eritrichin(C₂₆H₂₀O₁₀)是一种咖啡酸三聚体,最初是从齿缘草的愈伤组织和根培养物中分离出来的。Rabdosiin(C₃₆H₃₀O₁₆)和 Sagerinic acid(C₃₆H₃₂O₁₆)是从毛叶香茶菜分离出的咖啡酸的四聚体^[6]。从云南鼠尾草中分离出了 8 种云南酸,云南酸 A(C₅₄H₄₆O₂₄)包括云南酸 C(C₂₇H₂₂O₁₂)和 D(C₂₇H₂₄O₁₂),它们是咖啡酸的三聚体。云南酸 B(C₅₄H₄₆O₂₅)是云南酸 C 的二聚体。云南酸 E(C₂₇H₂₄O₁₄)和 F(C₂₉H₂₆O₁₄)都是云南酸 C 的生物遗传衍生物。芳基萆型木脂素酯,云南酸 G(C₃₆H₃₀O₁₆)和 H(C₃₆H₂₆O₁₆),则是由两个 RA 分子之间的氧化偶联衍生而来的(图 3)。

1.6 RA 衍生物的生物活性 RA 的衍生物紫草酸既能够激活 Nrf2-HO-1 和 Sirt1 的表达并抑制 INF-γ 和 IL-1β 诱导的 p-p38 和 p-JNK 来发挥抗炎和细胞保护的作用;紫草酸也能减少清蛋白尿,脂质过氧化,肾小球肥大和肾小球系膜扩张来治疗糖尿病肾病;还能降低血清中 8-羟基脱氢鸟甘酸(8-OHdG)、超敏 C-反应蛋白(hsCRP)、细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的表达,从而预防糖尿病视网膜病变。RA 的衍生物 Rabdosiin 能够减少 β-氨基己糖苷酶的表达并激活透明质酸酶,抑制炎症,氧化和癌细胞的转移起到抗炎和抗过敏的作用;对 HIV-1 整合酶的活性也有抑制作用,起到抗 HIV 的作用。



图 3 迷迭香酸及其一些衍生物的结构

2 RA 的作用

由于 RA 在作为药物或膳食补充剂时能够在人类健康方面发挥积极的作用,对癌症和动脉硬化等疾病的预防有着极大的潜能,同时 RA 是一种天然的抗氧化剂,在化妆品领域中也体现出了重要地应用价值,因此对迷迭香酸的研究在过去几年中大幅增加。

2.1 抗微生物作用

2.1.1 抗细菌作用 RA 对细菌具有抑制作用,将接种了金黄色葡萄球菌的菌液分成两组,一组添加 0.1 %的 RA,一组作为空白对照,每间隔 1 h 测定其蛋白浓度。试验发现,随着时间的推移,添加了 RA 的菌液中蛋白浓度远高于空白对照组,因此 RA 对细菌的细胞膜渗漏有着显著的影响。RA 不仅可以改变细胞膜的通透性,致使糖类和蛋白质渗漏从而影响细胞的代谢,而且还可以抑制 DNA 聚合酶的活性从而干扰 DNA 的复制^[7]。因此对葡萄球菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌、粪肠球菌、大肠埃希菌和枯草芽孢杆菌等细菌有抑制和杀菌功能。RA 既能抑制革兰阳性金黄色葡萄球菌的活性也能抑制大肠埃希菌的活性,有试验表明,当 RA 浓度为 0.1 %时,涂布了大肠埃希菌的平板上没有抑菌圈产生,而涂布了金黄色葡萄球菌的平板上有直径为 14.7 mm 抑菌圈产生;当 RA 浓度达到 0.6 %时,大肠埃希菌平板上抑菌圈直径为 11.5 mm,金黄色葡萄球菌平板上的抑菌圈直径为 34.2 mm,因此可以发现金黄色葡萄球菌对 RA 更加敏感^[8]。另外 RA 可抑制龋齿链球菌、变异链球菌的生长和生物膜形成,降低它们的葡萄糖基转移酶活性,可用于口腔疾病的预防、治疗。RA 的抗微生物功效受 pH 值与盐的类型和浓度的影响^[9]。

2.1.2 抗真菌作用 RA 对于不同植物病原真菌菌丝生长有抑制作用,可以有效地减少游动孢子的萌发^[10],但是对病原菌菌丝生长地抑制活性明显低于对其孢子萌发地抑制活性,而且由于真菌种类的不同,RA 的抑制活性也会发生变化。RA 的抗菌活性有很强的稳定性,其水溶液在 80 ℃水浴 30 min 或在 4 ℃

贮藏 1 年其抑菌活性并没有显著变化^[11]。

2.1.3 抗病毒作用 RA 是许多植物的活性成分,从 46 种草本植物中提取了 51 个样品,其中 45 个显示出对 MT-4 细胞中 HIV-1 诱导的细胞病变有着显著的抑制作用^[12-13]。RA 还能直接抑制逆转录并影响早期自然内源性逆转录的不同阶段。RA 可以抑制疱疹病毒,其抗病毒活性除抑制病毒生活周期中某些酶活性外,还能迅速与病毒外壳蛋白结合,从而使疱疹病毒失活;RA 在酸性条件下与亚硝酸根离子反应得到 6-硝基和 6,6-二硝基迷迭香酸这两种化合物,可以作为 HIV-1 整合酶的抑制剂,并抑制人淋巴细胞 MT-4 细胞中的病毒复制而不增加细胞毒性^[14];RA 可减少患有日本脑炎病毒的老鼠病死率,显著降低病毒数量和促炎症因子水平,使病毒不易传播^[15];核苷类似物治疗乙型肝炎病毒(HBV)是有效的,但为了防止多重耐药性的产生,新的抗 HBV 药物的研发也很有必要,而 RA 则有这个潜力,因为迷迭香酸两端两个酚羟基和咖啡酸样结构对于抑制 ε-Pol 的结合至关重要,HBV 前基因组 RNA 的 ε(ε)序列与病毒聚合酶(Pol)之间的相互作用是 HBV 复制周期中的关键步骤,因此,迷迭香酸可以抑制 HBV 感染细胞中 HBV 的复制^[16]。综上所述,研究 RA 的抗病毒作用有着重要的现实意义和广泛的市场需求。

2.2 抗氧化作用 迷迭香酸的抗氧化能力比维生素 E 还要强,而它极强的抗氧化能力要归功于它清除体内自由基的能力和防止氧化损伤的本领^[17]。研究显示,RA 可以与不饱和脂肪酸竞争性地与脂质过氧基结合,从而降低脂质的过氧化速率;RA 也能显著降低细胞内活性氧簇的产生,并通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和细胞外信号调节蛋白激酶(ERK)的活化来帮助恢复线粒体膜电位;RA 还能抑制中性粒细胞呼吸爆发并减少细胞内钙离子浓度来抑制溶酶体的释放;抑制内皮细胞调节的低密度脂蛋白的氧化。进一步研究发现,迷迭香酸的抗氧化作用和它的结构息息相关,邻二酚羟基在其中扮演了重要的角色,并

且 C3 位的共轭双键具有增效作用^[18]。RA 的抗氧化作用使其成为了化妆品市场的潜力股。

2.3 抗炎作用 研究发现用 RA 可以用来治疗炎症,对皮肤暴露于佛波酯的小鼠模型进行研究,发现 RA 介导了中性粒细胞的浸润和髓过氧化物酶活性的抑制,并降低了细胞间黏附分子 1(ICAM-1),血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和炎症蛋白-2 信使 RNA(mRNA)的表达。RA 可抑制肾小球系膜细胞增殖和肾小球膨胀,起到抗肾炎的作用;RA 可减轻脂多糖(LPS)诱导的肝损伤,降低血浆转氨酶的水平,证明了 RA 的肝保护作用是通过清除或降低超氧化物或氧化亚硝酸盐水平而不是通过抑制 TNF- α 而产生的^[19];RA 能抑制嗜中性粒细胞滞留和间质水肿为特点的肺损伤,起到抗肺炎的作用;RA 能抑制胶原诱导的关节炎,有效治疗关节炎并减少受影响关节的数目,起到抗关节炎的作用;RA 能够抑制细菌斑块的形成,从而防止慢性牙龈炎,起到抗牙周炎的作用;RA 对异位性皮炎又称异位性湿疹或遗传过敏性湿疹有缓解作用,起到抗皮炎的作用。

2.4 抗肿瘤作用 RA 能增加黑色素的含量和酪氨酸酶的表达,通过激活蛋白酶 A(PKA)信号诱导黑色素生成,黑色素在保护皮肤,预防光致癌的过程中起着重要的作用;RA 还能通过抑制 ERK 和 Akt 的磷酸化来抑制结肠直肠癌地转移;TNF- α 可以激活核转录因子 NF- κ B 并诱导炎症反应,而 RA 能抑制 TNF- α 诱导的活性氧(ROS)的产生和 NF- κ B 的活化表达,导致 TNF- α 诱导的人白血病 U937 细胞凋亡^[20];RA 能降低 HTA29 人结肠直肠癌细胞中 TPA 诱导的炎症基因环氧化酶-2(COX-2)的产生和启动子活性;RA 还抑制 TPA 诱导的转录激活蛋白-1(AP-1)的活性,表明 RA 可能会有效地预防乳腺癌^[21];RA 可以降低 ROS 的水平,同时增加了 GSH 的产生,抑制了基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 MMP-9 的表达,从而诱导细胞外基质降解;RA 能够抑制鼻咽癌 CNE-1 细胞增殖并诱导其凋亡,其机制可能与调控 PTEN、PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关^[22-23];RA 对人多发性骨髓瘤 ARH-77 细胞的增殖也有较为明显的抑制作用,且在一定范围内,呈时间和剂量依赖性,其机制可能是由于 RA 上调了 Fas 的表达,引发了凋亡的死亡受体通路^[24]。综上所述,RA 可以在体外和体内有效抑制肿瘤转移,起到抗肿瘤的作用^[25]。

2.5 其他作用 紫苏叶具有抗抑郁的作用,而 RA 是其主要活性成分。RA 能很好地保护神经元和起到抗抑郁的作用。RA 通过增加线粒体膜势能,抑制 caspae-3 活性,抗凋亡,也可对脑形成胶质细胞,同时

还能抵抗谷氨酸诱导的 PC12 细胞凋亡^[26],RA 可促进小鼠海马齿状回颗粒细胞的增殖,推测 RA 对神经系统也有一定的影响。通过对小鼠进行试验发现,RA 能减少被强迫游泳的小鼠的不动性,从而证实 RA 具有一定的抗抑郁作用^[27]。

RA 体外可抑制人血小板中丙二醛的形成,其半数抑制浓度(IC₅₀)为 3.37 nmol/L,显示 RA 能够阻止胶原诱导的血小板聚集,促进纤维蛋白溶解活性起到抗血栓的作用。与此同时,RA 也是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,而黄嘌呤氧化酶是人体产生尿酸过程中的关键酶,也是治疗痛风时的作用靶点,因此,RA 有可能成为治疗高尿酸血症和痛风的特效药物^[28]。

3 小 结

RA 在植物中分布广泛,对它的提取、分离方法研究得比较清楚,因此比较好获得。其次迷迭香酸的稳定性较好,食盐和蔗糖对 RA 稳定性的没有影响;pH 和温度对 RA 的稳定性影响较小。结果表明,RA 更适宜在酸性以及低温的条件下保存使用;光照对 RA 的影响较大,故在使用时应尽量避光;Ca²⁺、Mg²⁺ 对 RA 的稳定性影响较大,其他金属离子对 RA 影响较小,因此使用时应尽量避免与钙、镁的接触。同时 RA 也具有抑菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒和抗抑郁等多种功能且作用明确,所以 RA 有着广阔的应用前景和市场价值。随着对 RA 作用机制的进一步研究和对其衍生物的结构优化,RA 会在制药、食品、化妆品等领域中有更多的贡献。

参考文献

- [1] PETERSEN M, ABDULLAH Y, BENNER J, et al. Evolution of rosmarinic acid biosynthesis[J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(15/16): 1663-1679.
- [2] 吴建章, 郁建平, 赵东亮. 迷迭香酸的研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2005, 17(3): 383-388.
- [3] EICHER T, OTT M, SPEICHER A. Bryophyte constituents; 7: new synthesis of (+)-Rosmarinic acid and related compounds[J]. *Synthesis (Mass)*, 1996(6): 755-762.
- [4] BOGUICKI D E, CHARLTON J L. ChemInform abstract: a Non-Enzymatic synthesis of (S)-(-)-Rosmarinic acid and a study of a biomimetic route to (+)-Rabdosiin[J]. *Cheminform*, 2010, 29(26): 1783-1794.
- [5] 吕晓玲, 周平, 姚秀玲. 大孔吸附树脂分离纯化迷迭香酸的制备工艺: CN200610015599.1[P]. 2008-03-12.
- [6] KIM G D, PARK Y S, JIN Y H, et al. Production and applications of rosmarinic acid and structurally related compounds[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99(5): 2083-2092.
- [7] ELLIS B E, TOWERS G H. Biogenesis of rosmarinic acid

- in *Mentha* [J]. *Biochemical Journal*, 1970, 118: 291-294.
- [8] 孙岫, 汪靖超, 李洪涛, 等. 迷迭香酸的抗菌机理研究[J]. *青岛大学学报(自然科学版)*, 2005, 18(4): 41-45.
 - [9] SURIYARAK S, GIBIS M, SCHMIDT H, et al. Antimicrobial mechanism and activity of dodecyl rosmarinate against *Staphylococcus carnosus* LTH1502 as influenced by addition of salt and change in pH[J]. *J Food Prot*, 2014, 77(3): 444-452.
 - [10] WIDMER T L, LAURENT N. Plant extracts containing caffeic acid and rosmarinic acid inhibit zoospore germination of *Phytophthora* spp. pathogenic to *Theobroma cacao* [J]. *Eur J Plant Pathol*, 2006, 115(4): 377-388.
 - [11] 郭道森, 杜桂彩, 李丽, 等. 迷迭香酸对几种植物病原真菌的抗菌活性[J]. *微生物学通报*, 2004, 31(4): 71-76.
 - [12] YAMASAKI K, NAKANO M, KAWAHATAT T. Anti-HIV-1 activity of herbs in Labiatae [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21: 829-833.
 - [13] KAGEYAMA S, KUOKAWA M, SHIRAKI K. Extract of *Prunella vulgaris* spikes inhibits HIV replication at reverse transcription in vitro and can be absorbed from intestine in vivo[J]. *Antivir Chem Chemother*, 2000, 11(2): 157-164.
 - [14] DUBOIS M, BAILLY F, MBEMBA G, et al. Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: Discovery of nitro- and dinitro-rosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(8): 2575-2579.
 - [15] SWARUP V, GHOSH J, GHOSH S, et al. Antiviral and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid in an experimental murine model of Japanese encephalitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(9): 3367-3370.
 - [16] TSUKAMOTO Y, IKEDA S, UWAI K, et al. Rosmarinic acid is a novel inhibitor for Hepatitis B virus replication targeting viral epsilon RNA-polymerase interaction[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197664.
 - [17] QIAO S, LI W, TSUBOUCHI R. Rosmarinic acid inhibits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in RAW264.7 macrophages[J]. *Free Radic Res*, 2005, 39(9): 995-1003.
 - [18] NAKAMURA Y, OHTO Y, MURAKAMI A, et al. Superoxide scavenging activity of rosmarinic acid from *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* f. *viridis* [J]. *J Agric Food Chem*, 1998, 46(11): 4545-4550.
 - [19] OSAKABE N, YASUDA A M, KATO Y, et al. Rosmarinic acid, a major polyphenolic component of *Perilla frutescens*, reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced liver injury in D-galactosamine (D-GalN)-sensitized mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 33(6): 798-826.
 - [20] MOON D O, KIM M O, LEE J D, et al. Rosmarinic acid sensitizes cell death through suppression of TNF- α -induced NF- κ B activation and ROS Generation in human leukemia U937 cells[J]. *Cancer Lett*, 2010, 288(2): 183-191.
 - [21] SCHECKEL K A, DEGNER S C, ROMAGNOLO D F. Rosmarinic acid antagonizes activator protein-1-Dependent activation of cyclooxygenase-2 expression in human cancer and nonmalignant cell lines[J]. *J Nutr*, 2008, 138(11): 2098-2105.
 - [22] MILELLA M, FALCONE I, CONCIATORI F, et al. PTEN; multiple functions in human malignant tumors [J]. *Front Oncol*, 2015, 5(5): 24.
 - [23] OCANA A, VERA-BADILLO F, AL-MUBARAK M A, et al. Activation of the PI3K/mTOR/AKT pathway and survival in solid tumors: systematic review and Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95219.
 - [24] 娄净, 赵肖涯, 杜丽君. 迷迭香酸抑制人多发性骨髓瘤 ARH-77 细胞增殖的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2018, (8).
 - [25] JELIC D, MILDNER B, KOSTRUN S. Homology modeling of human Fyn kinase structure; discovery of rosmarinic acid as a new Fyn kinase inhibitor and in silico study of its possible binding modes[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(6): 1090-1100.
 - [26] HOOKER C W, LOTT W B, HARRICH D. Inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase target distinct phases of early reverse transcription[J]. *J Virol*, 2001, 75(7): 3095-3104.
 - [27] 尤茹, 马雪倩, 吴炳火, 等. 迷迭香酸药理作用研究进展 [J]. *四川生理科学杂志*, 2015, 37(2): 93-96.
 - [28] 尚雁君, 黄才国, 蒋三好, 等. 迷迭香酸对黄嘌呤氧化酶的抑制作用[J]. *第二军医大学学报*, 2006, 27(2): 189-191.

(收稿日期: 2018-09-16 修回日期: 2018-11-04)