

茅莓提取物及有效部位的药理作用研究进展

张莹^{1,2}, 马会园^{1,2,3}, 贾英杰^{1,2*}, 孔凡铭^{1,2}, 易丹^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 茅莓 *Rubus parvifolius* 为蔷薇科悬钩子属落叶小灌木, 其提取物及有效部位具有抗肿瘤、保护神经、保护肝损伤等药理作用。抗肿瘤是其研究热点, 在体内外实验中, 茅莓提取物对人恶性黑色素瘤、白血病、肝癌均表现出明显的抗肿瘤作用, 可显著抑制肿瘤细胞生长、侵袭和迁移, 以及诱导细胞凋亡, 其抗肿瘤的主要有效部位为茅莓总皂苷。茅莓提取物对脑缺血-再灌注损伤也有神经保护作用, 作用机制为增加 Bcl-2 表达和降低 Bax 表达, 主要有效部位为茅莓总皂苷。茅莓提取物的抗氧化能力与清除羟自由基、超氧负离子、有机自由基及抑制丙二醛等有关, 主要有效部位为茅莓总黄酮。茅莓提取物对肝脏损伤也有保护作用, 与清除自由基活性相关, 主要有效部位为酚类化合物。茅莓提取物及有效部位的其他药理作用还有抗炎、抗骨吸收、抗菌、抗疲劳等。综述了茅莓提取物及有效部位的药理作用及研究现状, 以期对茅莓的进一步研究及新药开发提供参考。

关键词: 茅莓; 皂苷; 茅莓总皂苷; 黄酮类化合物; 抗肿瘤; 神经保护; 黑色素瘤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 04-0914-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.025

Research progress on pharmacological effects of extracts and effective parts of *Rubus parvifolius*

ZHANG Ying^{1,2}, MA Huiyuan^{1,2,3}, JIA Yingjie^{1,2*}, KONG Fanming^{1,2}, YI Dan^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: *Rubus parvifolius* is a small deciduous shrub of the genus *Rubus* in the family Rosaceae, and studies have shown that its extracts and effective parts have pharmacological effects such as anti-tumor, neuroprotective, antioxidant and hepatoprotective. Anti-tumor is its research focus, *in vitro* and *in vivo* experiments, extracts of *R. parvifolius* have shown significant anti-tumor effects on human malignant melanoma, leukemia and liver cancer, significantly inhibiting the growth, invasion and migration of tumor cells and inducing apoptosis, the main anti-tumor effective part is total saponins of *R. parvifolius*. Extracts of *Rubus parvifolius* also have neuroprotective effects in cerebral ischemia-reperfusion injury, the mechanism of action is to increase Bcl-2 expression and decrease Bax expression, the main effective part is total saponins of *R. parvifolius*. The antioxidant capacity of *R. parvifolius* extracts is related to the scavenging of hydroxyl radicals, superoxide negative ions, organic free radicals and the inhibition of malondialdehyde, etc. And the main effective part is the total flavonoids of *R. parvifolius*. Extracts of *R. parvifolius* also have a protective effect against liver damage, associated with free radical scavenging activity, with phenolic compounds as the main effective part. Other pharmacological effects of the extracts and effective parts of *R. parvifolius* include anti-inflammatory, anti-bone resorption, antibacterial, anti-fatigue, etc. This article reviewed the pharmacological effects and research status of the extracts and active components of *R. parvifolius*, to provide a reference for further research and development of new drugs in *R. parvifolius*.

Key words: *Rubus parvifolius* L.; saponin; total saponins of *Rubus parvifolius*.; flavonoids; antitumor; neuroprotection; melanoma

收稿日期: 2023-12-10

第一作者: 张莹(1977—),女,主任医师,硕士生导师,研究方向为血液肿瘤学。E-mail: zhangyingzhongyi@sina.com

*通信作者: 贾英杰(1960—),男,教授,主任医师,博士生导师,研究方向为中医肿瘤学。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

茅莓 *Rubus parvifolius* L. 为蔷薇科悬钩子属落叶小灌木,又名蛇泡筋、薹田蔗、三月泡、红梅消等,分布广泛,资源丰富。其根、茎、叶、花、果实均可入药,中医药传统理论认为茅莓具有止血活血、散瘀止痛、清热解毒等作用,可内服和外用^[1]。化学成分研究表明,茅莓含有黄酮类、三萜及三萜皂苷类成分^[2]以及二萜类化合物^[3]。其中三萜类成分生物活性多样,具有抗肿瘤、神经保护等多方面的药理作用^[4]。此外,有研究证实茅莓还具有抗氧化、保肝、抗炎等作用^[5]。

皂苷是糖类共轭天然化合物,具有多种生物活性,其抗癌、抗氧化、抗菌等药理作用明确^[6],研究显示皂苷在抗脑缺血再灌注损伤、抑制氧化应激、抗神经炎症等方面发挥重要作用^[7]。但茅莓皂苷的药理作用以及作用机制还缺少系统综述。此外,茅莓的诸多功效(如抗氧化作用)与其所含的黄酮类化合物也有密切的联系。本文对茅莓提取物及有效部位在抗肿瘤、抗脑缺血、抗炎、抗氧化应激、抗肝损伤、抗骨吸收、抗细菌感染、抗疲劳中的应用及研究现状进行综述,并阐述相关的作用机制,旨在为茅莓在药物和保健食品中的进一步研究和开发应用提供参考及理论依据。

1 抗肿瘤作用

癌症是导致死亡的主要原因,全球癌症发病率和死亡率正在迅速增加,根据世界卫生组织(WHO)2019年的统计,在183个国家中,有112个国家的癌症是70岁之前死亡的第1或第2大原因,癌症作为主要死因的地位日益突出^[8]。

尽管现代医学快速发展,较多抗肿瘤的化学药物已被开发应用于临床,但大多面临疗效有限且不良反应多等问题。中医药抗肿瘤历史悠久,其活性成分有多靶点作用的特点,具有疗效好、不良反应小、安全性高等独特优势,从传统中药中开发新的治疗药物,可为临床抗肿瘤治疗提供更多的选择。抗肿瘤作用研究是茅莓的研究热点,已有研究表明,茅莓提取物在动物体内外实验中表现出对人恶性黑色素瘤、白血病及肝癌的抗肿瘤作用,具体表现为抑制肿瘤细胞生长、侵袭和迁移,诱导肿瘤细胞凋亡。

1.1 抗黑色素瘤

Cao等^[9]采用体外实验检测茅莓总皂苷(TSRP)对人A375细胞的抗增殖活性,结果发现处理时间越长,TSRP的抗增殖效果越好。对人A375细胞系的体外侵袭和迁移作用的结果显示,与溶媒对照组

比较,TSRP不同浓度(30、60、120 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)在不同程度上显著抑制肿瘤细胞侵袭和迁移,尤其是高剂量的效果明显。

采用体内实验方法,将人恶性黑色素瘤细胞株A375接种到BALB/c裸鼠左侧腋窝,接种10 d后,肿瘤长到100 mm^3 ,将异种移植物小鼠随机分为5组,即溶媒对照组、环磷酰胺组(CTX,20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、TSRP 25、50、100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组,每组12只。所有小鼠分别ip相关药物,给药体积为10 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,给药14 d。结果表明,TSRP对A375异位异种移植物具有显著的抗肿瘤作用,并呈剂量相关;TSRP各剂量组均能显著降低恶性黑色素瘤转移灶,高剂量TSRP(100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)尤为显著。表明TSRP具有很强的抑制恶性黑色素瘤转移作用。

1.2 抗白血病

许晓峰等^[10]将人慢性髓原白血病细胞K562移植于4~6周龄BALB/c裸鼠背部皮下,接种后5 d瘤结节大约2 $\text{mm}\times 2$ mm ,开始ig给药,茅莓水煎液高、中、低剂量组裸鼠每天ig给药0.5 mL,浓度分别2、1、0.5 $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,阿糖胞苷(Ara-c)组按每只小鼠每日40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ip给药,对照组每日ig给予等量的生理盐水,给药14 d。结果表明,低、中、高剂量茅莓水煎液组裸鼠瘤体质量均较对照组明显减轻,抑瘤率呈剂量相关性;瘤块病理检查可见多个坏死灶,瘤细胞肿胀、破裂,细胞核溶解,消失等现象,表明茅莓水煎液在体内具有较强抑制白血病细胞生长的作用;且不同浓度含药血清及茅莓总皂苷均能抑制K562细胞株集落形成,抑制效应呈剂量相关性方式。

Ge等^[11]开展进一步作用机制研究。结果表明,SRP对K562细胞增殖的抑制作用呈剂量相关性;与对照组比较,SRP处理后的细胞凋亡率显著增加,细胞表现出凋亡细胞的形态特征,促凋亡蛋白的裂解显著增加,包括多聚ADP-核糖聚合酶(PARP)、胱天蛋白酶(Caspase)-3和Caspase-9。此外,SRP还抑制了细胞抗凋亡家族成员关键调控因子Bcl-2的表达。SRP处理还增加了AMPK和c-Jun氨基末端激酶(JNK)通路的活性,并抑制了K562细胞中STAT3的磷酸化表达水平。抑制AMPK通路阻断了SRP对JNK的激活,表明SRP依赖AMPK通路来调节JNK的表达。此外,后者的抑制显著赋予对SRP促凋亡活性的耐药性,表明AMPK通路参与诱导细胞凋亡。用STAT3抑制剂预处理也可增强SRP诱导的生长抑制和细胞凋亡,进一步证实了SRP处理后

STAT3通路的作用。

Xu等^[12]将K562细胞皮下接种在4~6周龄雄性裸鼠的背部,并使其生长7 d以达到50 mm³肿瘤体积,然后将小鼠随机分为5组,其中1组每天ig剂量为0.1%二甲基亚砷的磷酸盐缓冲盐水(PBS)作为对照,阳性对照组每天给予Ara-c 40 mg·kg⁻¹,其他3组ig低剂量(20 mg·kg⁻¹)、中剂量(40 mg·kg⁻¹)和高剂量(100 mg·kg⁻¹)的TSRP。结果表明,TSRP对裸鼠异种移植模型中的K562细胞具有极好的肿瘤抑制作用。用TSRP治疗的裸鼠的肿瘤生长速率和肿瘤质量显著降低,并且诱导细胞凋亡。免疫组化测定显示TSRP处理的细胞中Bcl-2基因下调,真核起始因子4E(eIF4E)和STAT3磷酸化水平明显降低。同时,TSRP在有效抑制白血病细胞增殖的同时,对正常的骨髓造血干细胞毒性较小,显示了良好的开发前景。

许晓峰等^[13]研究表明,TSRP能够体外抑制K562和人原代白血病细胞的增殖,并呈浓度相关性,在一定浓度范围内TSRP和化疗药有显著的协同作用;TSRP和化疗药协同较单用化疗药表现出明显的肿瘤细胞凋亡现象,其主要通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡。不同质量浓度(200、400、800 mg·L⁻¹)的TSRP对HL-60细胞生长的抑制作用呈剂量相关性;TSRP干预HL-60细胞后出现明显的凋亡现象,早期凋亡率明显增加,呈现剂量相关性;TSRP显著抑制细胞Bcl-2和Fas mRNA表达,同时Bax、Caspase-9和Caspase-3 mRNA表达明显增加,均呈剂量相关性^[14]。表明在体外TSRP通过Bcl-2和Fas途径诱导HL-60细胞凋亡。

1.3 抗肝癌作用

胡小刚等^[15]对人肝癌HepG2细胞进行体外抗肿瘤活性研究,结果显示茅莓正丁醇萃取物、醋酸乙酯萃取物、石油醚萃取物在质量浓度1 mg·mL⁻¹、500 μg·mL⁻¹作用下,均具有抑制肿瘤生长的作用,且呈明确的量效关系,结果提示在正丁醇萃取物、醋酸乙酯萃取物和石油醚萃取物中均具有抗肿瘤活性组分的分布,并首次从茅莓中分离鉴定了二萜类化合物。

2 神经保护作用

Wang等^[16]采用大鼠缺血-再灌注损伤的大脑中动脉闭塞(MCAO)模型,假手术组和脑缺血-再灌注(CIR)模型组均给予0.9%氯化钠溶液,而其他组则ig给予TSRP或尼莫地平(Nim)。造模前开始给药,每天1次,持续3 d。在MCAO后24 h,与CIR组

相比,TSRP组大鼠的神经功能缺损显著缓解,脑梗死体积显著减少,脑水肿减轻;且TSRP剂量在5、10、20 mg·kg⁻¹时均显著降低了细胞凋亡率。此外,与CIR组比较,TSRP组和Nim组Bcl-2蛋白和mRNA表达均显著升高,而TSRP 10、20 mg·kg⁻¹组和Nim组Bax蛋白表达显著降低,TSRP组和Nim组Bax mRNA表达显著降低。因此,TSRP可能通过增加Bcl-2表达和降低Bax表达来防止缺血-再灌注损伤。

王继生等^[17]以动物实验进行研究,结果表明小鼠ig给予茅莓提取物10 g·kg⁻¹ 3 d后,与其他组比较,正丁醇萃取物能显著延长断尾小鼠出血时间,增加肝素化小鼠出血量,延长小鼠常压缺氧生存时间,延长断头小鼠喘气时间,降低结扎双侧总动脉小鼠死亡率。上述结果表明正丁醇萃取物对脑缺血缺氧有明显的保护作用,经过化学成分确认,正丁醇萃取物中的主要有效部位为茅莓总皂苷。

3 抗炎作用

杨柳青等^[18]将茅莓根、茎、叶提取物高、中、低3个剂量(18、12、6 g·kg⁻¹)组分别给大鼠ig,阳性对照组ig给予阿司匹林混悬液0.1 g·kg⁻¹,每日1次,连续5 d。末次给药0.5 h后,每只大鼠于右后足跖处,从右后足掌心向踝关节方向注射1%角叉菜胶0.1 mL致炎;在无菌条件下将2个20 mg高压灭菌脱脂棉球分别滴加1×10⁶ U·mL⁻¹青霉素0.1 mL,烘干后分别植入大鼠两侧腹股沟皮下,缝合伤口,手术当天开始ig给药,阳性对照组按0.01 g·kg⁻¹给予醋酸泼尼松,每天给药1次,连续7 d。结果表明,茅莓不同药用部位高、中、低剂量组均能在一定程度上抑制由角叉菜胶引起的大鼠足跖肿胀,其作用由大到小依次为:茅莓叶提取物>根提取物>茎提取物;除了茅莓根低剂量组,茅莓根、茎、叶提取物各剂量组均降低了大鼠棉球肉芽肿的质量(P<0.05),其作用由大到小依次为:茅莓叶提取物>根提取物>茎提取物。表明茅莓根、茎、叶提取物均有一定的抗炎作用,茅莓叶提取物的作用最强。

4 抗氧化及肝脏保护作用

郑红等^[19]研究表明,茅莓根、茎、叶总黄酮均具有一定的抗氧化能力,并且在一定浓度范围内,其清除羟自由基、超氧负离子、有机自由基及抑制丙二醛(MDA)的作用均呈量效关系。茅莓叶中黄酮含量相对较高,因此其体外抗氧化活性相对较高。这种抗氧化能力来自于其酚羟基的供氢或供电子能力,从而与活性氧发生氧化还原反应。此外,茅

莓总黄酮对大鼠肝组织匀浆自发性脂质过氧化产物MDA均有一定的抑制作用,因此茅莓中总黄酮对脂质过氧化有一定的抵抗能力,且与总黄酮浓度呈量效关系。

Gao等^[20]采用注射CCl₄化学诱导建立急性肝损伤模型,在CCl₄处理之前,茅莓提取物组ig给与20 mg·kg⁻¹ RPL水溶液,阳性对照组ig给予200 mg·kg⁻¹联苯双酯,每日2次,持续7 d。结果表明,茅莓提取物具有显著的、浓度相关的DPPH自由基清除作用。茅莓正丁醇提取物处理后的小鼠可显著减轻CCl₄中毒引起的血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高,还显著阻止超氧化物歧化酶(SOD)活性的降低和肝组织中MDA含量的增加。通过病理组织学观察,发现茅莓提取物处理显著减少气球变性肝细胞,显著减少坏死面积,肝损伤的组织病理学变化得到显著改善,茅莓提取物在CCl₄诱导的急性肝损伤中比联苯双酯具有更强的保护作用。另一方面,茅莓提取物对DPPH的强效清除活性表明,茅莓提取物可能是有效的自由基清除剂,可以改善氧化应激并抑制脂质过氧化的链式反应。因此,茅莓提取物的自由基清除活性被认为是其对CCl₄在体内诱导肝损伤的保肝作用的原因。通过HPLC-MS/MS对茅莓提取物的正丁醇提取物进行植物化学分析,得出酚类化合物可能是该提取物的主要有效部位。

茅莓根提取物(RRE)对DPPH自由基具有较强的清除能力,呈现出较强的体外抗氧化能力,与其总酚和黄酮含量都具有很高的相关性;RRE具有一定的2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸(ABTS)阳离子自由基清除能力,与其酚类化合物含量丰富有关;RRE中超氧阴离子自由基清除能力与总黄酮含量相关性最高,与总酚含量的相关性不高,表明RRE具有一定的体外抗氧化能力^[21]。

关于茅莓的抗乙型肝炎病毒(HBV)的作用,与国内报道的相当多的药物体外有抑制病毒复制作用,而体内并无抗病毒作用相一致。柳勤译等^[22]采用麻鸭体内实验,结果表明经聚合酶链式反应(PCR)法筛选3日龄鸭乙型肝炎病毒(DHBV)阳性麻鸭,茅莓提取物400、200、100 mg·kg⁻¹组,拉米夫定50 mg·kg⁻¹组,每天2次ig给药,连续21 d。结果显示,ig拉米夫定21 d可显著抑制血清DHBV-DNA,停药3 d和7 d后DHBV-DNA显著回升,茅莓提取物各剂量组各时点血清DHBV-DNA变化的差异无显著性;肝脏病理检查示各组差异无显著性。

因此,茅莓提取物抗HBV作用主要是通过其原形发挥作用,其在麻鸭体内经过代谢后,失去抗HBV作用。

5 抗骨吸收

Sakai等^[23]研究茅莓提取物对骨吸收的作用,将骨髓巨噬细胞(BMMs)用巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和核因子- κ B受体活化因子配体(RANKL)培养3 d,直至形成多核破骨细胞,对照组显示出许多吸收坑,而茅莓提取物0.24、2.4、9.6 μ g·mL⁻¹组显著且剂量相关地抑制凹坑的形成,揭示了茅莓提取物的抗骨吸收活性。进一步研究显示,其鞣质成分Sanguin H-6抑制了成熟破骨细胞的扩散,并显著且剂量相关地抑制了凹坑的形成,显著抑制了RANKL诱导的破骨细胞分化和骨吸收。Sanguin H-6剂量相关地抑制活性氧(ROS)的产生,并抑制核因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白 α (I κ B α)和p38丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化;降低了活化T细胞核因子c1(NFATc1)、组织蛋白酶K和细胞酪氨酸蛋白激酶(c-Src)的蛋白水平。此外,Sanguin H-6在体外抑制NFATc1、磷酸化细胞癌基因fos(c-Fos)和NF- κ B的核易位,以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)介导的体内破骨细胞生成。因此,茅莓具有抗骨吸收活性,其成分Sanguin H-6可用于预防和治疗与过度破骨细胞形成及其骨破坏相关的骨病。

6 抗菌

柳勤译等^[24]发现,包含茅莓在内的8种悬钩子属植物提取物对供试菌种都有一定程度的抑制作用,其中山莓、插田泡、茅莓、东南悬钩子的提取物抑菌效果较好,且抑菌谱较广,茅莓提取物对大肠杆菌的抑制作用最好,对金黄色葡萄球菌的最低杀菌浓度(MBC)达到37.5 mg·mL⁻¹;悬钩子属植物水提取液对羟自由基的清除能力随浓度增大而增强,对超氧负离子也具有一定的清除能力。

7 抗疲劳

Chen等^[25]采用小鼠负重游泳实验来观察茅莓提取物抗疲劳作用,结果显示,茅莓提取物及其组分可有效增加游泳到疲惫的时间,表明茅莓提取物具有抗疲劳活性。其潜在机制可能包括血清尿素氮(SUN)和乳酸(LA)积累的延迟,通过增加脂肪消耗降低三酰甘油(TG)水平,增加肝糖原(HG)和乳酸脱氢酶(LDH)以减少肌肉中的乳酸和氨积累,以及抑制增加的免疫活化和炎症细胞因子(IL-6)和TNF- α 的产生。其组分比较显示,茅莓提取物抗疲

劳作用的主要有效部位是其总皂苷。

8 其他作用

微循环血流障碍引起的肠缺血再灌注损伤是严重创伤、烧伤或休克后常见的病理和生理过程,可引起肠道严重炎症损伤。茅莓中含有的皂苷类成分可减轻肠道损伤,减少肠缺血再灌注诱导的肠道炎症反应,为肠缺血再灌注损伤提供了新的治疗方式^[26]

9 结语

中医古籍对茅莓早有记载,名称有蛇泡筋、薺田蕪、三月泡、红梅消等。茅莓的根、茎、叶含有黄酮类、二萜类、三萜及三萜皂苷类成分,总皂苷及黄酮类化合物是其主要的有效部位。茅莓提取物对皮肤肿瘤、白血病及肝癌细胞均具有增殖抑制作用,活性物质为茅莓总皂苷,茅莓总皂苷在体内的低毒性显示了良好的药物开发前景。茅莓对脑缺血-再灌注损伤具有神经保护作用,活性物质为其正丁醇萃取物茅莓总皂苷。茅莓能够通过减轻炎症反应发挥抗炎作用,并通过清除自由基来改善氧化应激,但其体内抗乙型肝炎病毒的作用并未得到明确证实。茅莓显示出对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌良好的抑菌能力。茅莓总皂苷通过减少肌肉中的乳酸和氨积累,以及抑制相关细胞因子的产生,发挥一定的抗疲劳作用。茅莓中含有的皂苷可减少肠缺血-再灌注诱导的肠道炎症反应,为肠缺血再灌注损伤提供了新的治疗方式。

值得关注的是,医药典籍记载茅莓可用于治疗风湿骨痛,然而很少有相关体内外实验的开展与记载。有学者从分子水平上证实了茅莓中的特定化学成分能够抑制破骨细胞的骨吸收活性,从而达到治疗破骨细胞生成增强所致的骨病的目的,如骨质疏松症和类风湿性关节炎。然而其有效部位及作用机制尚未阐明。从中医治疗风湿骨痛上拓展思维和方法,这一思路证明在实验研究中同样有用,能够达到预期的实验目的和结果。同时提示了茅莓在临床治疗疾病方面具有广阔的应用前景。

当前对茅莓提取物及有效部位的药理作用研究尚存在一些亟待解决的问题,总结为以下4点:(1)有关茅莓疗法、疗效的研究数据尚不充分,其确切的作用机制仍有待阐明,在分子水平上提供的数据有限。以往的研究表明,茅莓对多种癌细胞具有抗肿瘤活性,然而其对肿瘤细胞的潜在药理作用仍然未知,其具体活性成分仍不十分清楚,这也限制了对茅莓作为潜在抗癌药的进一步开发与利

用;(2)茅莓提取物发挥神经保护作用的有效部位被证明是其总皂苷,目前局限在抗脑缺血方面,尚存在可探索的空间;(3)茅莓能够通过减轻炎症反应发挥抗炎作用,但其发挥作用的活性成分和机制均不明确;(4)茅莓的临床研究较为匮乏,其临床效果如何尚有待验证,同样缺少对茅莓及其有效部位安全性的研究。

因此,未来可对茅莓有效部位、活性成分进行全面系统的药效物质筛选,明确其药效成分,进一步开展以阐明茅莓作用机制为目标的基础研究和加强茅莓应用的开发研究,拓宽、加深茅莓提取物在神经保护作用方面的研究;在茅莓提取物的抗炎作用方面,兼顾内服和外用两种用法;在安全性方面,考虑其潜在的药物毒性问题,进一步对茅莓及其有效部位的毒理作用以及作用机制、体内代谢等进行深入研究,从而确定其相对安全、有效的使用剂量,并进一步与临床应用相结合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈小露,梅全喜.茅莓的本草流源与考证[J].中药材,2015,38(11):2425-2428.
Chen X L, Mei Q X. Materia medica origin and examination of *Rubus parvifolius* L. [J]. Chin Mater Med, 2015, 38(11): 2425-2428.
- [2] 张旭,李彬,高博闻,等.茅莓化学成分及药理活性研究[J].中医学报,2014,29(9):1332-1334.
Zhang X, Li B, Gao B W, et al. Research on chemical composition and pharmacological activity of *Rubus parvifolius* L. [J]. J Chin Med, 2014, 29(9): 1332-1334.
- [3] 刘敬,李水清,赵斌,等.近5年悬钩子属植物化学成分研究进展[J].时珍国医国药,2017,28(5):1195-1197.
Liu J, Li S Q, Zhao B, et al. Progress of research on the chemical constituents of *Rubus* in the past 5 years [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(5): 1195-1197.
- [4] 赵楠,柴军红,何婷婷,等.悬钩子属三萜类成分及其生物活性研究进展[J].中成药,2019,41(12):2981-2989.
Zhao N, Chai J H, He T T, et al. Progress in the study of triterpenoid constituents and their bioactivities of *Rubus* [J]. Chin Pat Med, 2019, 41(12): 2981-2989.
- [5] 梅全喜,陈小露.茅莓药理作用的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2014,9(8):909-912.
Mei Q X, Chen X L. Research progress on the pharmacological effects of *Rubus parvifolius* L. [J]. World J Integr Chin West Med, 2014, 9(8): 909-912.
- [6] 刘晓瑞,张坤峰,李鑫,等.人参皂苷Rg₃抗肿瘤纳米给药系统研究进展[J].中草药,2023,54(22):7577-7587.

- Liu X R, Zhang K F, Li X, et al. Research progress on antitumor nanoscale drug delivery system of ginsenoside Rg3 [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(22): 7577-7587.
- [7] Zeng M, Zhang R, Yang Q, et al. Pharmacological therapy to cerebral ischemia-reperfusion injury: Focus on saponins [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2022.113696IF: 7.5 Q1.
- [8] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [9] Cao J, Zhao X, Ma Y, et al. Total saponins from *Rubus parvifolius* L. inhibits cell proliferation, migration and invasion of malignant melanoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biosci Rep*, 2021, doi: 10.1042/BSR20201178IF: 4.0 Q2.
- [10] 许晓峰, 张学进, 冯健, 等. 茅莓及其总皂苷对K562白血病细胞体内外作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(8): 1790-1794, 1930.
- Xu X F, Zhang X J, Feng J, et al. Experimental study on the effects of *Rubus parvifolius* L. and its total saponins on K562 leukemia cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2011, 29(8): 1790-1794, 1930.
- [11] Ge Y Q, Xu X F, Yang B, et al. Saponins from *Rubus parvifolius* L. induce apoptosis in human chronic myeloid leukemia cells through AMPK activation and STAT3 inhibition [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(13): 5455-5461.
- [12] Xu X F, Cheng R-B, Zhang X J, et al. Total saponins of *Rubus parvifolius* L. exhibited anti-leukemia effect *in vivo* through STAT3 and eIF4E signaling pathways [J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(12): 920-924.
- [13] 许晓峰, 程汝滨, 杨波, 等. 茅莓总皂苷和高三尖杉酯碱、阿糖胞苷体外协同诱导白血病细胞凋亡的机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(7): 1659-1663.
- Xu X F, Cheng R B, Yang B, et al. Mechanism study on the *in vitro* synergistic induction of apoptosis in leukemia cells by total saponin of *Rubus parvifolius* L. and high trichothecenes and cytarabine [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 2015, 33(7): 1659-1663.
- [14] 许晓峰, 杨威, 张学进. 茅莓总皂苷诱导HL-60白血病细胞凋亡机制研究 [J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(4): 491-494, 497.
- Xu X F, Yang W, Zhang X J. Study on the apoptosis mechanism of HL-60 leukemia cells induced by total saponin of *Rubus parvifolius* L. [J]. *Chin Tradit Med Sci Technol*, 2018, 25(4): 491-494, 497.
- [15] 胡小刚. 茅莓化学成分分离及药理学活性初探 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- Hu X G. A preliminary study on the isolation of chemical components and pharmacological activity of *Rubus parvifolius* L. [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2013.
- [16] Wang J, Zhang F, Tang L, et al. Neuroprotective effects of total saponins from *Rubus parvifolius* L. on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Neural Regener Res*, 2012, 7(3): 176 - 181.
- [17] 王继生, 邱宗荫, 夏永鹏, 等. 茅莓抗脑缺血有效部位的药理活性筛选 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(15): 2027-2029.
- Wang J S, Qiu Z Y, Xia Y P, et al. Screening of pharmacological activities of the effective parts of *Rubus parvifolius* L. against cerebral ischaemia [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2010, 35(15): 2027-2029.
- [18] 杨柳青, 康力, 黄镛. 茅莓根、茎、叶不同药用部位抗炎作用的比较 [J]. *北方药学*, 2016, 13(7): 131-133.
- Yang L Q, Kang L, Huang Y. Comparison of the anti-inflammatory effects of different medicinal parts of roots, stems and leaves of *Rubus parvifolius* L. [J]. *North Pharmacol*, 2016, 13(7): 131-133.
- [19] 郑红, 刘德胜, 丁媛媛, 等. 茅莓黄酮体外抗氧化活性研究 [J]. *湖北农业科学*, 2013, 52(23): 5828-5831.
- Zheng H, Liu D S, Ding Y Y, et al. *In vitro* antioxidant activity of flavonoids in *Rubus parvifolius* L. [J]. *Hubei Agric Sci*, 2013, 52(23): 5828-5831.
- [20] Gao J, Sun C, Yang J, et al. Evaluation of the hepatoprotective and antioxidant activities of *Rubus parvifolius* L. [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2011, 12(2): 135-142.
- [21] 林紫兰, 沙小梅, 张志斌, 等. 茅莓根提取物的体外抗氧化活性和 α -葡萄糖苷酶、乙酰胆碱酯酶抑制能力研究 [J]. *食品与发酵工业*, 2021, 47(12): 83-89.
- Lin Z L, Sha X M, Zhang Z B, et al. *In vitro* antioxidant activity and α -glucosidase and acetylcholinesterase inhibitory ability of extracts from the roots of *Rubus parvifolius* L. [J]. *Food Ferment Ind*, 2021, 47(12): 83-89.
- [22] 柳勤译, 陈晓武, 杨小乔, 等. 茅莓提取物体内抗乙型肝炎病毒的实验研究 [J]. *沈阳医学院学报*, 2013, 15(3): 137-139, 156.
- Liu Q Y, Chen X W, Yang X Q, et al. Experimental study on the *in vivo* anti-hepatitis B virus activity of extracts of *Rubus parvifolius* L. [J]. *J Shenyang Med Coll*, 2013, 15(3): 137-139, 156.
- [23] Sakai E, Aoki Y, Yoshimatsu M, et al. Sanguin H-6, a constituent of *Rubus parvifolius* L., inhibits receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-induced osteoclastogenesis and bone resorption *in vitro* and prevents tumor necrosis factor- α -induced osteoclast

- formation *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(8): 828-837.
- [24] 刘胜贵, 李路, 左清清, 等. 悬钩子属植物提取物的抑菌效果及抗氧化性研究 [J]. *北方园艺*, 2014(6): 128-131.
Liu S G, Li L, Zuo Q Q, et al. Research on the antibacterial effect and antioxidant property of extracts from *Rubus parvifolius* L. [J]. *North Horticult*, 2014(6): 128-131.
- [25] Chen J, Wang X, Cai Y, et al. Bioactivity-guided fractionation of physical fatigue-attenuating components from *Rubus parvifolius* L [J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 11624-11638.
- [26] Dong J, Liang W, Wang T, et al. Saponins regulate intestinal inflammation in colon cancer and IBD [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 144: 66-72.

[责任编辑 李红珠]