

迷迭香酸药理作用及其递送系统的研究进展

龙苗苗^{1,2,3}, 程 贤^{1*}, 赵振东¹, 陈玉湘¹, 毕良武^{1*}

1. 中国林业科学研究院林产化学工业研究所, 江苏 南京 210042

2. 南京林业大学 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 江苏 南京 210037

3. 无锡卫生高等职业技术学校 药系, 江苏 无锡 214028

摘 要: 迷迭香酸是从迷迭香等植物中分离得到的一种多酚类化合物, 具有显著的抗氧化、抗炎、抗微生物、抗肿瘤及神经保护等作用。然而, 由于溶解度差、渗透性低、光不稳定性、体内靶向性差、代谢速率快等缺点, 限制了其药理活性及临床产品开发。药物递送系统能够在改善药物的理化性质、保护药物稳定性、发挥更佳给药途径和提高生物利用度等方面具有显著优点。通过对迷迭香酸的药理作用及新型药物载体用于迷迭香酸递送的研究进展进行综述, 为迷迭香酸的药物开发和临床应用提供参考。

关键词: 迷迭香酸; 药物递送系统; 抗氧化; 纳米载体; 生物利用度

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)11-3715-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.033

Research progress on pharmacological effect and delivery system of rosmarinic acid

LONG Miao-miao^{1,2,3}, CHENG Xian¹, ZHAO Zhen-dong¹, CHEN Yu-xiang¹, BI Liang-wu¹

1. Institute of Chemical Industry of Forest Products CAF, Nanjing 210042, China

2. Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China

3. Department of Pharmacy, Wuxi Higher Health Vocational Technology School, Wuxi 214028, China

Abstract: Rosmarinic acid is a polyphenolic compound isolated from *Rosmarinus officinalis* and other plants with significant anti-oxidant, anti-inflammatory, antibacterial, antitumor, and neuroprotective effects. However, rosmarinic acid has some disadvantages such as low solubility and permeability, photoinstability, *in vivo* poor targeting and fast metabolic rate, which limit its pharmacological activities and clinical drugs development. Drug delivery systems offer significant advantages in terms of improving the physicochemical properties, protecting stability, achieving better administration routes and increasing bioavailability. In this paper, the different pharmacological effects activities of rosmarinic acid were introduced, and the research progress of new carriers for the delivery of rosmarinic acid delivery systems were reviewed, which provide reference for the development and clinical application of rosmarinic acid.

Key words: rosmarinic acid; drug delivery system; anti-oxidant; nanocarrier; bioavailability

迷迭香酸是一种天然来源的酚酸类化合物, 由咖啡酸和 3,4-二羟基苯基乳酸缩合而成^[1], 结构式见图 1。迷迭香酸分布广泛, 尤其是在紫草科、唇形科、葫芦科等中更为常见^[2-3]。意大利化学家首次从迷迭香 *Rosmarinus officinalis* Linn 中提取分离得到, 并将其命名为迷迭香酸^[4]。作为重要的多酚类

抗氧化剂, 迷迭香酸在食品、化妆品中有广泛的应用^[5-6], 同时具有很好的抗炎、抗菌、抗癌等药理活性^[7], 因此受到广泛关注。然而, 迷迭香酸理化性质的缺陷导致其生物利用度不高。目前研究中主要使用剂型为粉末和水溶液, 无法满足临床用药需求。而药物递送技术可以改善治疗药物理化性质的缺

收稿日期: 2022-12-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (32201512); 广西科技重大专项 (AA20302021-7); 浙江省林业科技项目 (2022SY07)

作者简介: 龙苗苗 (1986—), 女, 博士研究生, 研究方向为天然药物开发与创新制剂。E-mail: longmiaomiao@163.com

*通信作者: 程 贤, 助理研究员, 博士, 从事天然产物化学与利用研究。E-mail: gudaoxifeng13@163.com

毕良武, 博士生导师, 研究员, 从事天然产物化学与利用研究。E-mail: biliangwu@126.com

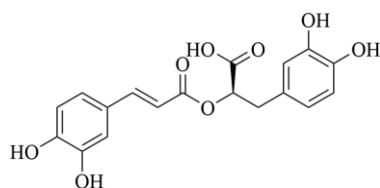


图 1 迷迭香酸的化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of rosmarinic acid

点, 增强对疾病部位的递送, 提高治疗效果, 从而促进药物的开发和患者依从性。因此, 本文对迷迭香酸的药理作用和新型药物递送的研究进展进行综述, 为迷迭香酸的药用开发和临床应用提供参考。

1 迷迭香酸的药理作用

1.1 抗氧化作用

活性氧包括超氧化物阴离子、过氧化物、羟基自由基和单线态氧, 这些分子能够影响细胞存活信号, 并损伤 DNA^[7]。氧化应激是细胞内氧化物和抗氧化物失衡, 从而导致细胞受损。已有研究表明, 阿尔茨海默病^[8]、慢性阻塞性肺^[9]等疾病与氧化应激密切相关。近年来, 天然分子抑制自由基生成或清除自由基的潜能受到广泛关注。迷迭香酸作为一种重要的天然酚酸类化合物, 其结构中的邻二酚羟基及 C-3 位的共轭双键, 使其具有良好的抗氧化作用, 且其氧化能力强于绿原酸、维生素 E、咖啡酸^[10-11]。迷迭香酸可通过不同的途径发挥抗氧化活性, 清除氮氧自由基, 减少活性氧的产生, 降解促氧化剂化合物, 增加谷胱甘肽等抗氧化分子; 激活核因子 E2 相关因子 2, 进而激活相应的抗氧化酶^[12]。Vostálová 等^[13]研究表明迷迭香酸可显著降低活性氧的产生, 降低 T 细胞和巨噬细胞分泌白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 从而避免中波紫外线引起的人类角质形成细胞的产生。

1.2 抗炎作用

炎症是机体对于刺激的一种防御反应, 通常表现为红肿热痛和功能障碍。众多研究证明迷迭香酸具有良好的抗炎作用。炎症部位通常发生补体激活, 而迷迭香酸可以与活性补体物质 C3b 共价结合从而抑制补体活性, 且不产生副反应^[14]。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 是一种危险的炎症因子, Scheckel 等^[15]发现迷迭香酸可以抑制结肠癌细胞和良性乳腺上皮细胞中 COX-2 基因的表达。Lembo 等^[16]证明在人类角质形成细胞系中迷迭香酸能够防止中波紫外线辐射诱导的损伤, 减少肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6、

IL-8、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症介质的生成, 促进保护性 IL-10 的生成。此外, Rocha 等^[17]通过建立角叉菜胶诱导的大鼠足部局部炎症水肿模型、肝脏缺血/再灌注模型和全身炎症热损伤模型, 评价迷迭香酸口服或静脉给药的抗炎活性, 与对照组相比, 迷迭香酸治疗组大鼠足部水肿减少约 60%, 可能是由于迷迭香酸通过降低促炎因子 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 表达发挥抗炎活性。在肝缺血再灌注模型中, 迷迭香酸可显著降低丙氨酸氨基转移酶、谷氨酸转氨酶和乳酸脱氢酶的血浆浓度。在全身炎症热损伤模型中, 迷迭香酸可通过调节基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinases 9, MMP9) 和核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB), 降低多器官功能障碍标志物。Ghasemzadeh Rahbardar 等^[18]通过研究迷迭香酸对神经性疼痛小鼠模型神经炎症环境的影响, 发现迷迭香酸可通过减少 COX-2、IL-1β、前列腺素 E₂ 和 MMP2 等炎症因子和氧化标志物调节神经炎症。

1.3 抗肿瘤作用

众所周知, 癌症可严重威胁人类健康。而迷迭香酸对结肠癌、肝癌、乳腺癌等多种癌症均具有调节作用。Cao 等^[19]研究发现迷迭香酸可以通过抑制肿瘤微环境中的炎性细胞因子和 NF-κB 通路, 对肝癌具有治疗作用, 通过调节 CD4⁺/CD8⁺ 的值和 IL-2、γ-干扰素的分泌, 抑制 IL-6 和 IL-10 表达, 下调 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2), 上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达, 从而有效抑制肿瘤生长。李宏等^[20]通过体外细胞实验发现迷迭香酸可下调 Bcl-2 基因和上调 Bax 基因, 从而抑制人乳腺癌细胞的增殖和迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡。Karthikkumar 等^[21]采用 1,2-二甲胍诱导的大鼠结肠癌模型, 发现迷迭香酸可通过影响大鼠体内的抗氧化酶水平, 调节结肠癌前的病变。Saiko 等^[22]用迷迭香酸作用于人白血病 HL-60 细胞, 发现迷迭香酸可通过抑制核苷酸还原酶活性, 减少 dNTP 的产生, 从而有效抑制肿瘤细胞增殖并促进其凋亡。Han 等^[23]研究发现迷迭香酸通过诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 磷酸化, 抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移, 降低 MMP2 和 MMP9 的表达, 减少黏附及黏附分子如细胞间黏附分子-1、整合素 β1 的表达, 进而抑制结直肠癌细胞增殖。此外, 在小鼠模型中, 迷迭香酸可通过激活 AMPK 显著减少肺转移性肿瘤结节

的数量。

1.4 抗微生物作用

迷迭香酸对细菌具有一定的抑制作用,迷迭香酸 500 mmol/L 可以抑制葡萄球菌,且抑菌活性受 pH 值及离子浓度影响^[24]。Abedini 等^[25]研究发现,迷迭香酸 0.3~1.3 mg/mL 对金黄色葡萄球菌 5001、路邓葡萄球菌 T26A3、嗜麦芽窄食单胞菌、粪肠球菌 C159-6、铜绿假单胞菌 ATCC27583、棒状杆菌、包皮垢分枝杆菌 5003 和沃氏葡萄球菌 T12A12 均有抑制作用。迷迭香酸通过破坏细菌的细胞结构和蛋白质,抑制细菌的 Na^+/K^+ -ATP 酶活性,从而抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、沙门氏菌和枯草芽孢杆菌,且不同细菌的抑制作用不同^[26]。此外,迷迭香酸还具有抗病毒作用。在酸性条件下,迷迭香酸与亚硝酸盐离子反应得到 6-硝基和 6,6-二硝基迷迭香酸^[27]。这些化合物在微摩尔水平可作为人类免疫缺陷病毒-1 整合酶抑制剂,抑制人 T 细胞白血病 MT-4 细胞中的病毒复制,提高抗整合酶抑制作用和抗病毒作用。

1.5 其他药理作用

除以上作用外,迷迭香酸还具有神经保护、抗血管生成、抗抑郁等作用。迷迭香酸的神经保护和抗血管生成作用与其抗氧化性和抗炎性密切相关。Ren 等^[28]通过体外神经毒性细胞模型实验证实,迷迭香酸的保护作用与减少活性氧产生和降低线粒体功能有关。在阿尔茨海默病大鼠模型研究中发现迷迭香酸具有神经保护作用,可能是由于其可以阻止 β 淀粉样蛋白引起的抗氧化失衡及胆碱能损伤^[29]。Shang 等^[30]研究发现迷迭香酸能够降低小鼠脊柱损伤导致的氧化应激反应,下调炎症因子 NF- κ B 和促炎因子,从而发挥神经保护作用。Huang 等^[31]选择人脐静脉内皮细胞研究迷迭香酸的抗血管生成作用及机制,发现迷迭香酸可呈剂量相关性抑制包括内皮细胞增殖、迁移、黏附和成管等血管生成过程,降低细胞内活性氧水平、血管内皮生长因子表达和 IL-8 释放。Mahmoud 等^[32]也证明迷迭香酸通过抑制血管生成增强紫杉醇对乳腺癌治疗效果。另外,有研究表明迷迭香酸具有抗抑郁作用。Lataliza 等^[33]通过研究迷迭香酸对脂多糖诱导的小鼠抑郁模型的影响,发现迷迭香酸可通过大麻素受体/过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 信号通路发挥抗抑郁作用。此外,迷迭香酸还具有治疗肠炎和痛风等作用,具有广阔的应用前景。

2 迷迭香酸递送系统的应用

如前所述,迷迭香酸具有抗氧化、抗炎等多种药理作用,可用于多种疾病的治疗。但目前常用的剂型为粉末和溶液,难以满足不同给药途径和疾病部位的需求。而且,迷迭香酸本身理化性质的缺陷也限制了其在临床上的应用^[34]。为了解决这些问题,研究者大多采用新型药物载体进行迷迭香酸的递送,以提高其治疗效果。

2.1 纳米乳

纳米乳是水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂等自发形成的乳剂,通常粒径为 1~100 nm,热力学稳定的透明或半透明的均相分散体系,具有增加难溶性药物的溶解度,提高稳定性、减少刺激性和增强缓释和靶向作用等优点^[35]。Fachel 等^[36-37]采用磷脂自乳化法和响应面设计法制备了水包油型迷迭香酸纳米乳,并通过壳聚糖进行表面修饰,得到壳聚糖包被的迷迭香酸纳米乳,鼻黏膜给药研究结果表明,纳米乳黏附性好,可延缓药物释放,渗透时间长,药物在猪鼻黏膜的渗透/滞留率较高,且对神经损伤的保护作用优于腹腔注射途径,提高了迷迭香酸在大脑中的生物利用度。进一步证明迷迭香酸纳米乳可通过降低活性氧物质的产生和一氧化氮水平,防止总硫醇含量的降低,显著降低星形胶质细胞增殖和细胞坏死的改变^[38]。Marafon 等^[39]制备了迷迭香酸纳米乳,评估在处方中添加非离子助表面活性剂聚山梨酯 80 的局部应用效果,结果显示聚山梨酯 80 对迷迭香酸在全皮肤中的保留/渗透有积极作用,可适用于抗衰老护肤品局部应用的开发。Panya 等^[40]通过对乳剂中 α -生育酚与迷迭香酸的相互作用进行研究,发现在 O/W 乳剂中,迷迭香酸与 α -生育酚表现出较强的协同作用,增加了咖啡酸的生成,导致乳剂的氧化稳定性进一步提高。Kittipongpittaya 等^[41]考察了 pH 对乳剂中迷迭香酸和 α -生育酚抗氧化作用的影响,在 pH 值为 7 时,二者的协同抗氧化活性最强。综上所述迷迭香酸可作为研究抗氧化剂在乳剂中的相互作用的工具。

纳米乳属于纳米制剂的一种,其纳米级粒子和油水混合体系,能够增加药物的溶解度、避开肝脏首关效应等。迷迭香酸纳米乳在鼻腔和经皮给药中具有一定的优势,但是纳米乳的油含量不高可能导致其黏度低,在黏膜给药部位的滞留有待提高。此外,纳米乳的处方组成和稳定性也是研究者需要重点关注的问题。

2.2 脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(solid lipid nano particles, SLN)是以毒性低、生物相容性好、生物可降解的固态天然或合成的类脂为载体,将药物吸附或包裹于脂质膜中制成的纳米粒给药系统,具有良好的物理化学稳定性、靶向性、生物相容性及调节药物释放的特点^[42]。Madureira 等^[43]利用硬脂酸和巴西棕榈蜡通过热熔超声法制备包载迷迭香酸的 SLN(rosmarinic acid-loaded SLN, RA SLN),并考察二者在胃肠道中的释放,结果表明消化道 pH 和酶对 RA SLN 有显著影响。纳米粒的电位在胃液模拟条件下增大,在小肠模拟条件下降低,尤其是巴西棕榈蜡制备的 RA SLN 在肠内的粒径显著增大。在人结直肠腺癌 Caco-2 细胞实验中,对 2 种类型的 SLN 表现出相似的药物摄取。然而,在 Caco-2 细胞和人结肠癌 HT29x 细胞的混合实验中,巴西棕榈蜡制备的 SLN 的药物摄取低于硬脂酸制备的 SLN。Kuo 等^[44]则采用 5 种固体脂质材料(蜂蜡、可可脂、甘油二山嵛酸酯、甘油三癸酸酯、双磷脂酰甘油)和表面活性剂大豆磷脂、聚山梨酯 80 制备了 W/O/W 型 SLN,并将神经生长因子、迷迭香酸、姜黄素、槲皮素进行共载。然后,在 SLN 表面修饰转铁蛋白,增加对血脑屏障细胞的靶向性。结果表明,该纳米粒可降低药物对血脑屏障细胞的毒性,增加对血脑屏障细胞的靶向性,并通过抑制过表达的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、应激活化蛋白激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶,减少 IL-6 分泌,增强环磷腺苷效应元件结合蛋白和磷酸化 ERK5 的表达,提高抗氧化应激能力。另外,纳米结构脂质载体(nanostructure lipid carrier, NLC)与 SLN 类似,但其处方中液体脂质的加入更利于药物的包载^[42]。Chaiyana 等^[45]制备了包载迷迭香酸提取物的 NLC 纳米粒。该纳米粒能够控制药物释放,在猪皮肤中的释放和滞留时间均优于纳米乳剂型,是用于迷迭香酸皮肤给药的理想制剂。

脂质纳米粒使用天然或合成的类脂材料,具有良好的生物相容性,对药物的释放具有不同的调节作用。迷迭香酸脂质纳米粒子在静脉注射、鼻腔给药、透皮给药和肠黏膜渗透等方面显示出良好的效果。然而,迷迭香酸的疏水性不强,可能会导致脂质纳米粒存在药物突释和包封率较低的问题。而且,目前可使用的脂质种类有限,无法较好解决药物载

药量与缓释性能间的矛盾。因此,迷迭香酸的衍生化修饰和性能优异的载体材料对其脂质纳米粒的开发具有推动作用。

2.3 聚合物胶束

聚合物胶束亦称高分子胶束,主要是两亲性共聚物在水中通过自组装驱动力包载难溶性药物,形成纳米结构的胶束溶液^[46]。Arranz 等^[47]利用蛋白胶束包载迷迭香酸,评价载体和功能成分间的相互作用,结果发现载体对药物包封率有显著影响,能够发挥较好的生物学功能,表明蛋白载体作为迷迭香酸药物载体的潜力。此外,迷迭香酸不但可以作为药物活性分子,还可以成为胶束载体部分。Chung 等^[48]通过酰胺反应将聚乙二醇的氨基与迷迭香酸的羧基结合形成嵌段共聚物,该嵌段共聚物可以在缓冲液中自组装形成粒径为(63.5±4.0) nm 的聚合物胶束,与静脉注射的游离药物相比,迷迭香酸聚合物胶束可更好地减轻结肠炎症,抑制促炎因子的表达和产生。此外,该胶束可作为药物载体,递送地塞米松,在结肠炎模型中显示出协同的治疗效果。Liu 等^[49]将迷迭香酸连接到多硫酸化丙烯-聚乙二醇聚合物上,自组装成胶束递送丹参酮 II_A。该胶束可有效调节 NF-κB 通路,降低血管细胞黏附分子-1 的表达,抑制炎症反应,减轻内皮细胞损伤,实现协同治疗动脉粥样硬化。

聚合物胶束具有热力学稳定性,通过选择亲疏水嵌段的种类、比例等调节聚合物结构,优化药物包载性能。迷迭香酸不但可以包载到聚合物胶束的内部,也可作为载体材料的一部分,共递送其他药物,达到协同作用。此外,聚合物胶束可通过特异性靶向分子修饰或引入微环境敏感的连接键,达到更好地治疗效果。然而,聚合物载体的选择、体内降解性能、体内稳定性、结构与性能间的关系等制约着聚合物胶束的开发和利用。

2.4 高分子微/纳米粒

基于生物可降解聚合物材料的高分子微/纳米粒安全无毒,可将药物包封于结构内部,是具有应用前景的药物载体^[50-51]。壳聚糖生物相容性好,结构利于改性,具有抗氧化和抗炎活性,可用于迷迭香酸递送,发挥协同增效作用。Da Silva 等^[52]利用壳聚糖纳米粒保护生物活性抗氧化剂的特征,制备载迷迭香酸的纳米粒,从而实现安全和创新的治疗。在 pH 值为 5.8 时,通过一定比例的三聚磷酸钠离子凝胶法制备壳聚糖纳米粒包载迷迭香酸,并通过光

子相关光谱、扫描电子显微镜、高效液相色谱和抗氧化活性等方法进行表征,结果表明制备的纳米粒为 300 nm 左右的光滑球形粒子,迷迭香酸载药量达到 40%,具有较好的抗氧化活性。眼部递送研究发现,纳米粒对人视网膜上皮 ARPE-19 细胞及人角膜上皮 HCE-T 细胞安全无毒,在 HCE-T 细胞和 IARPE-19 细胞的单分子层渗透实验表观渗透系数分别为 $(3.41 \pm 0.99) \times 10^{-5}$ 和 $(3.39 \pm 0.18) \times 10^{-5}$,具有缓释药物的特点^[53]。Casanova 等^[54]采用喷雾干燥法制备了粒径为 4~7 μm 的迷迭香酸壳聚糖微粒,可以控制药物的释放速率,用于风湿性关节炎的局部递送。此外,聚乳酸/羟基乙酸 [poly (D,L-lactic-co-glycolic acid), PLGA] 是一种最常用的生物降解聚合物,通常采用丙交酯和乙交酯开环共聚的方法合成。García-Melero 等^[55]利用 PLGA 为载体材料,包载迷迭香酸,制备 70~100 nm 的纳米粒,该纳米粒可以控制药物缓慢释放,具有良好的自由基清除能力,不影响细胞增殖活性,并且可增强细胞摄取。以上结果均为迷迭香酸纳米粒在生物医学领域的应用奠定了基础。

高分子微/纳米粒是缓控释药物递送应用的理想选择,可以包载不同性质的药物分子,保护药物不被降解和改变体内代谢分布,容易通过多种途径给药。迷迭香酸高分子微粒递送系统能够调节迷迭香酸的控释和缓释曲线,改善渗透性,具有伤口愈合、抗炎和神经保护等作用,可用于眼部、皮肤、静脉注射等途径给药。但与聚合物胶束类似,高分子材料种类、功能化修饰手段、体内安全性及药物性质与高分子材料间的作用等仍需进行深入研究。

2.5 接枝聚合物

天然聚合物,如蛋白质和多糖等,是一种生物降解和生物相容性的生物材料,广泛用于药物递送和组织工程^[56]。将活性单体或化合物接枝到聚合物上,利用其优良性质能够达到更好的生物活性。Ge 等^[57]通过化学反应首次将迷迭香酸偶联到明胶骨架上,然后用甘油增塑,双醛黄原胶交联,制备出迷迭香酸-明胶生物降解膜,结果表明,该膜剂具有良好的耐水性、较强的机械性能和优良的紫外线阻隔能力。迷迭香酸的引入使明胶膜的抗氧化和抗菌活性增强,在医药和食品包装领域具有广阔的应用前景。Huerta-Madroñal 等^[58]将不同量的迷迭香酸连接到壳聚糖上,合成新型水溶性壳聚糖-迷迭香酸共轭物 (chitosan-rosmarinic acid conjugates, CSRA)。

CSRA 能够清除自由基、提高抗菌能力、减弱紫外线诱导的成纤维细胞和角质形成细胞的细胞损伤和活性氧的产生,在皮肤应用中具有较好的潜力。此外,基于迷迭香酸的药理活性,Zhang 等^[59]通过壳聚糖或衍生物与迷迭香酸或迷迭香酸盐连接,合成了系列接枝聚合物。所有聚合物均能显著抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中一氧化氮和 TNF- α 的产生,且无细胞毒性。以上结果表明,与迷迭香酸接枝的壳聚糖衍生物具有良好的抗氧化和抗炎性能。

接枝聚合物是一种独特的药物形式,通过化学键或交联剂将药物连接到不同的聚合物链上,稳定性好、载药量高,还能够特异性控制药物释放。研究者主要将迷迭香酸与壳聚糖等聚合物连接,增强其抗炎抗菌作用。目前,接枝聚合物中常用的化学键或连接键有限,不同聚合物及连接键对药物分子的释放、体内动力学及作用研究较浅,且通常缺乏对比性研究。

2.6 脂质体

脂质体主要是由磷脂和胆固醇组成的双层纳米颗粒,生物相容性好,易于跨膜,可包载亲水性和亲脂性药物,是一种非常具有应用潜力的药物载体。Yücel 等^[60]制备了载迷迭香酸的脂质体和纳米球,其包封率分别为 55.6%和 43.4%,稳定性好,具有更好的抗氧化活性。进而对迷迭香酸醇质体和脂质体的经皮应用有效性进行研究发现,脂质体能够一定程度控制迷迭香酸的释放,在不同温度下储存 3 个月后稳定性降低。然而,透皮渗透和酶抑制性实验发现醇质体包载迷迭香酸比脂质体更有效^[61]。Baranauskaite 等^[62]将迷迭香酸包载到脂质体以提高其溶解性和稳定性。采用无胃蛋白酶人工胃液篮法测定载药脂质体中药物的溶出行为,验证其良好的稳定性。Subongkot 等^[63]开发了含有油酸、亚油酸和亚麻酸的脂肪酸脂质体,以提高迷迭香酸的皮肤渗透性。所制备脂质体粒径约 50 nm,载药量达到 24.02%,脂肪酸能够显著促进载药脂质体的皮肤渗透率。激光共聚焦显微镜观察发现,脂质体会附着在皮肤上,然后释放包载的迷迭香酸透过皮肤。这表明含脂肪酸的脂质体能够增加迷迭香酸的透皮效率。

脂质体是双分子层的囊泡结构,疏水性药物分子装载到磷脂层中。而脂质纳米粒是由单硬脂酸甘油酯等固体或液体脂质和表面活性剂组成的实心纳米粒,药物分散在脂质中。因此,脂质体与脂质纳

米粒相似,也会面临包封率低、突释和泄露的问题。但迷迭香酸脂质体的生物活性优于游离药物,在透皮给药中具有较好的前景。

2.7 其他递送载体

新型载体递送系统能够改善药物的性质,便于给药,提高稳定性和生物利用度。除了上述介绍的递送系统外,环糊精包合物、囊泡、磷脂复合物、凝胶和聚合物植入剂等也用于迷迭香酸的递送^[39,64-67]。环糊精与药物能够形成包合物、非包合物、共轭物和络合物,增强药物的稳定性和吸收。迷迭香酸主要以 1:1 插入环糊精的腔内,形成包合物^[64,68]。Fateminasab 等^[68]制备了迷迭香酸与 β -环糊精和 γ -环糊精的包合物,迷迭香酸在 15~25 °C 溶解度呈线性增加。此外, β -环糊精和 γ -环糊精的络合可显著降低迷迭香酸对紫外光辐射的光敏性,具有较长的半衰期(389.76~491.84 min)。抗氧化活性实验发现,当迷迭香酸加入到环糊精腔时,在一定药物浓度内抗氧化活性都有轻微的下降,推测包合物的形成可使迷迭香酸的某些羟基被掩盖。然而,也有研究表明,环糊精络合可增强迷迭香酸自由基清除力、铜还原抗氧化能力和氧自由基吸收能力,这与络合物中迷迭香酸的高水溶性、防止快速氧化及分子内氢键的形成有关^[69-70]。此外,Rodríguez-Luna 等^[71]将迷迭香酸载入传递体,然后加入到卡波姆中,制备成凝胶,并评价其在银屑病样皮肤炎症小鼠体内的抗炎活性,该凝胶剂对迷迭香酸氧化指数和抗氧化活性

具有较好保护作用,可显著降低穿孔水肿、TNF- α 和 IL-6 水平。Vieira 等^[67]研制了负载迷迭香酸的 PLGA 眼用聚合物植入剂,用于治疗眼内新生血管,结果显示迷迭香酸植入剂安全性好,在玻璃体内持续 6 周释放药物,能够显著减少新血管形成,表明其在眼科疾病中预防新生血管的应用潜力。

综上,这些递送载体系统均能提高迷迭香酸的溶解度、渗透性、稳定性和生物利用度等,促进其应用潜力。然而,载体组成和制备方法等变量可改变给药系统的载药特性及体内外作用。目前很多研究仅进行了体外的研究,体内作用效果、药动学和体内组织分布等研究较少。

3 结语与展望

目前,医药研究者们日益关注具有药理活性的天然化合物的开发。如前所述,迷迭香酸能够通过多种机制发挥抗炎、抗氧化活性、抗肿瘤等药理学作用^[72],代表性作用机制见图 2,已成为一种极具开发前景的新型候选药物^[73-74]。

迷迭香酸多样的药理学作用可用于不同的疾病部位,但这也导致现有简单剂型无法充分发挥它的作用。此外,迷迭香酸在体内能够以不同形式的快速代谢,包括水解、甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸偶联等^[75]。但是其药动学参数在报道中有所差异,如达峰时间[(0.19±0.06)、(1.08±0.38)、(0.74±0.12)h]和最大血药浓度[(1 087.64±572.72)、(48.67±11.24)、(37.19±13.85)ng/mL]^[76-78]。迷迭香酸口服

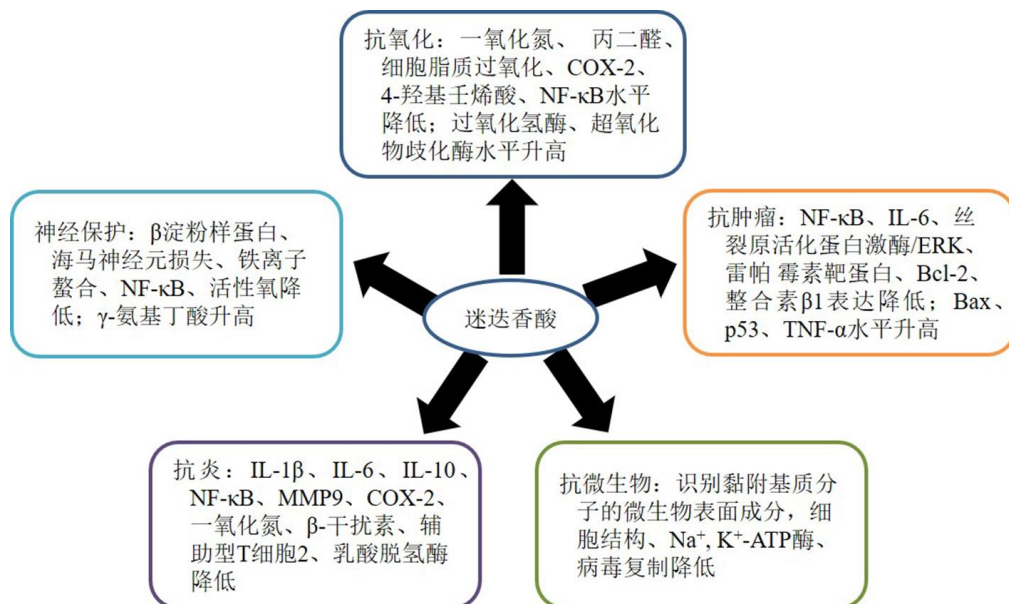


Fig. 2 Representative pharmacological mechanism of rosmarinic acid

绝对生物利用度较低,一般不超过 5%^[76,79],这可能与胃肠道水解、通过肠上皮膜的渗透性差及肝脏的首关效应有关,其表观渗透系数为 $(0.20 \pm 0.05) \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 也证明迷迭香酸的渗透率较低^[80]。

药物递送系统能够增强迷迭香酸的溶解度和渗透性,改变体内药动学特征,提高生物利用度。负载迷迭香酸的磷脂复合物最大血药浓度和药-时曲线下面积 $(1\,063.299 \text{ ng/mL}, 183\,569.927 \text{ ng} \cdot \text{min/mL})$ 比游离药物 $(327.068 \text{ ng/mL}$ 和 $83\,670.936 \text{ ng} \cdot \text{min/mL})$ 显著提高^[81],聚乙二醇纳米粒的半衰期和平均滞留时间也增加 4 倍以上^[46]。当前研究中多以乳剂、纳米粒、胶束、脂质体、环糊精包合物等递送载体为主,虽然这些递送系统的配比和处方等会影响制剂性质和药物效果,但是经药物载体加载后,迷迭香酸的理化性质和抗氧化、抗炎、抗菌等药理学活性得到显著改善。

迷迭香酸的新剂型和结构衍生物旨在提高生物利用度和减少毒性。目前,虽然自然界中已经发现了很多效果较好的迷迭香酸衍生物,但是这些发现往往是无规律可循^[82]。今后应通过对其作用机制的深入研究,有针对性地进行迷迭香酸结构修饰,并系统考察基于衍生物给药系统的影响因素和不同药理作用。此外,大多研究主要采用包合物、乳剂等常规的载体系统递送迷迭香酸,用于不同途径的给药。后续应着重考虑疾病部位的生理环境(如炎症部位的活性氧增多等)和不同给药途径特点(如口服跨膜吸收和肺吸入的适宜粒径等),设计可控释放的迷迭香酸给药系统。当前迷迭香酸给药系统在摄取入胞、胞内转运等细胞水平作用机制和体内药动学特征等方面仍缺乏深入研究,在后续研究中应选择合适的体外评价模型和体内评价方法,完善迷迭香酸给药系统作用机制和体内实验的研究基础,对未来迷迭香酸的开发和利用尤为重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Petersen M, Simmonds M S J. Rosmarinic acid [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(2): 121-125.
- [2] Deguchi Y, Ito M. Caffeic acid and rosmarinic acid contents in genus *Perilla* [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(4): 834-839.
- [3] Fachel F N S, Schuh R S, Veras K S, et al. An overview of the neuroprotective potential of rosmarinic acid and its association with nanotechnology-based delivery systems: A novel approach to treating neurodegenerative disorders [J]. *Neurochem Int*, 2019, 122: 47-58.
- [4] Scarpati M L, Oriente G. Isolamento e costituzione dell'acido rosmarinico (dal rosmarinus off.) [J]. *Ric Sci*, 1958, 28: 2329-2333.
- [5] Choi S H, Jang G W, Choi S I, et al. Development and validation of an analytical method for carnosol, carnosic acid and rosmarinic acid in food matrices and evaluation of the antioxidant activity of rosemary extract as a food additive [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(3): 76.
- [6] Matwiejczuk N, Galicka A, Zaręba I, et al. The protective effect of rosmarinic acid against unfavorable influence of methylparaben and propylparaben on collagen in human skin fibroblasts [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1282.
- [7] Baek J, Lee M G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology [J]. *Redox Rep*, 2016, 21(4): 164-169.
- [8] Chen Z C, Zhong C J. Oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(2): 271-281.
- [9] Kirkham P A, Barnes P J. Oxidative stress in COPD [J]. *Chest*, 2013, 144(1): 266-273.
- [10] deS Gil E, Enache T A, Oliveira-Brett A M. Redox behaviour of verbascoside and rosmarinic acid [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2013, 16(2): 92-97.
- [11] Kim H J, Kim T H, Kang K C, et al. Microencapsulation of rosmarinic acid using polycaprolactone and various surfactants [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2010, 32(3): 185-191.
- [12] Dahchour A. Anxiolytic and antidepressive potentials of rosmarinic acid: A review with a focus on antioxidant and anti-inflammatory effects [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 184: 106421.
- [13] Vostálová J, Zdařilová A, Svobodová A. *Prunella vulgaris* extract and rosmarinic acid prevent UVB-induced DNA damage and oxidative stress in HaCaT keratinocytes [J]. *Arch Dermatol Res*, 2010, 302(3): 171-181.
- [14] Colica C, Di Renzo L, Aiello V, et al. Rosmarinic acid as potential anti-inflammatory agent [J]. *Rev Recent Clin Trials*, 2018, 13(4): 240-242.
- [15] 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.
- [16] Lembo S, Balato A, Di Caprio R, et al. The modulatory effect of ellagic acid and rosmarinic acid on ultraviolet-B-induced cytokine/chemokine gene expression in skin keratinocyte (HaCaT) cells [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 346793.
- [17] Rocha J, Eduardo-Figueira M, Barateiro A, et al.

- Anti-inflammatory effect of rosmarinic acid and an extract of *Rosmarinus officinalis* in rat models of local and systemic inflammation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2015, 116(5): 398-413.
- [18] Ghasemzadeh Rahbardar M, Amin B, Mehri S, *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.
- [19] Cao W, Mo K, Wei S J, *et al.* Effects of rosmarinic acid on immunoregulatory activity and hepatocellular carcinoma cell apoptosis in H22 tumor-bearing mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(6): 501-508.
- [20] 李宏, 庄海林, 林俊锦, 等. 肿节风中迷迭香酸成分对乳腺癌细胞增殖、迁移能力及凋亡相关基因表达影响 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(16): 3335-3340.
- [21] Karthikkumar V, Sivagami G, Vinothkumar R, *et al.* Modulatory efficacy of rosmarinic acid on premalignant lesions and antioxidant status in 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(3): 949-958.
- [22] Saiko P, Steinmann M T, Schuster H, *et al.* Epigallocatechin gallate, ellagic acid, and rosmarinic acid perturb dNTP pools and inhibit *de novo* DNA synthesis and proliferation of human HL-60 promyelocytic leukemia cells: Synergism with Arabinofuranosylcytosine [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(1): 213-222.
- [23] Han Y H, Kee J Y, Hong S H. Rosmarinic acid activates AMPK to inhibit metastasis of colorectal cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 68.
- [24] 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.
- [25] Abedini A, Roumy V, Mahieux S, *et al.* Rosmarinic acid and its methyl ester as antimicrobial components of the hydromethanolic extract of *Hyptis atrorubens* Poit. (Lamiaceae) [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 604536.
- [26] Zhang J H, Cui X, Zhang M, *et al.* The antibacterial mechanism of perilla rosmarinic acid [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2022, 69(4): 1757-1764.
- [27] Dubois M, Bailly F, Mbemba G, *et al.* Reaction of rosmarinic acid with nitrite ions in acidic conditions: Discovery of nitro- and dinitrorosmarinic acids as new anti-HIV-1 agents [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(8): 2575-2579.
- [28] Ren P, Jiang H, Li R G, *et al.* Rosmarinic acid inhibits 6-OHDA-induced neurotoxicity by anti-oxidation in MES23.5 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 39(1): 220-225.
- [29] Gok D K, Hidisoglu E, Ocak G A, *et al.* Protective role of rosmarinic acid on amyloid beta 42-induced echoic memory decline: Implication of oxidative stress and cholinergic impairment [J]. *Neurochem Int*, 2018, 118: 1-13.
- [30] Shang A J, Yang Y, Wang H Y, *et al.* Spinal cord injury effectively ameliorated by neuroprotective effects of rosmarinic acid [J]. *Nutr Neurosci*, 2017, 20(3): 172-179.
- [31] Huang S S, Zheng R L. Rosmarinic acid inhibits angiogenesis and its mechanism of action *in vitro* [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2): 271-280.
- [32] Mahmoud M A, Okda T M, Omran G A, *et al.* Rosmarinic acid suppresses inflammation, angiogenesis, and improves paclitaxel induced apoptosis in a breast cancer model via NF3 κ B-p53-Caspase-3 pathways modulation [J]. *J Appl Biomed*, 2021, 19(4): 202-209.
- [33] Lataliza A A B, de Assis P M, da Rocha Laurindo L, *et al.* Antidepressant-like effect of rosmarinic acid during LPS-induced neuroinflammatory model: The potential role of cannabinoid receptors/PPAR- γ signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12): 6974-6989.
- [34] Konishi Y, Kobayashi S. Transepithelial transport of rosmarinic acid in intestinal Caco-2 cell monolayers [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2005, 69(3): 583-591.
- [35] Singh Y, Meher J G, Raval K, *et al.* Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2017, 252: 28-49.
- [36] Fachel F N S, Michels L R, Azambuja J H, *et al.* Chitosan-coated rosmarinic acid nanoemulsion nasal administration protects against LPS-induced memory deficit, neuroinflammation, and oxidative stress in Wistar rats [J]. *Neurochem Int*, 2020, 141: 104875.
- [37] Fachel F N S, Medeiros-Neves B, Dal Prá M, *et al.* Box-Behnken design optimization of mucoadhesive chitosan-coated nanoemulsions for rosmarinic acid nasal delivery-*in vitro* studies [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 199: 572-582.
- [38] Fachel F N S, Dal Prá M, Azambuja J H, *et al.* Glioprotective effect of chitosan-coated rosmarinic acid nanoemulsions against lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in rat astrocyte primary cultures [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(1): 123-139.
- [39] Marafon P, Fachel F N S, Dal Prá M, *et al.* Development, physico-chemical characterization and *in-vitro* studies of hydrogels containing rosmarinic acid-loaded nanoemulsion

- for topical application [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(8): 1199-1208.
- [40] Panya A, Kittipongpittaya K, Laguerre M, *et al.* Interactions between α -tocopherol and rosmarinic acid and its alkyl esters in emulsions: Synergistic, additive, or antagonistic effect? [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(41): 10320-10330.
- [41] Kittipongpittaya K, Panya A, Phonsatta N, *et al.* Effects of environmental pH on antioxidant interactions between rosmarinic acid and α -tocopherol in oil-in-water (O/W) emulsions [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(34): 6575-6583.
- [42] Mirchandani Y, Patravale V B, Brijesh S. Solid lipid nanoparticles for hydrophilic drugs [J]. *J Control Release*, 2021, 335: 457-464.
- [43] Madureira A R, Campos D A, Oliveira A, *et al.* Insights into the protective role of solid lipid nanoparticles on rosmarinic acid bioactivity during exposure to simulated gastrointestinal conditions [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, 139: 277-284.
- [44] Kuo Y C, Lou Y I, Rajesh R, *et al.* Multiple-component dual-phase solid lipid nanoparticles with conjugated transferrin for formulating antioxidants and nerve growth factor against neuronal apoptosis [J]. *J Taiwan Inst Chem E*, 2020, 110: 140-152.
- [45] Chaiyana W, Anuchapreeda S, Somwongin S, *et al.* Dermal delivery enhancement of natural anti-ageing compounds from *Ocimum sanctum* Linn. extract by nanostructured lipid carriers [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 309.
- [46] Cai Y, Qi J, Lu Y, *et al.* The *in vivo* fate of polymeric micelles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114463.
- [47] Arranz E, Villalva M, Guri A, *et al.* Protein matrices ensure safe and functional delivery of rosmarinic acid from marjoram (*Origanum majorana*) extracts [J]. *J Sci Food Agric*, 2019, 99(5): 2629-2635.
- [48] Chung C H, Jung W, Keum H, *et al.* Nanoparticles derived from the natural antioxidant rosmarinic acid ameliorate acute inflammatory bowel disease [J]. *ACS Nano*, 2020, 14(6): 6887-6896.
- [49] Liu M, Liu S, Zhu X, *et al.* Tanshinone II_A-loaded micelles functionalized with rosmarinic acid: A novel synergistic anti-inflammatory strategy for treatment of atherosclerosis [J]. *J Pharm Sci*, 2022, 111(10): 2827-2838.
- [50] Ding D W, Zhu Q D. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics [J]. *Mater Sci Eng C*, 2018, 92: 1041-1060.
- [51] Karimi M, Ghasemi A, Sahandi Zangabad P, *et al.* Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(5): 1457-1501.
- [52] Da Silva S B, Amorim M, Fonte P, *et al.* Natural extracts into chitosan nanocarriers for rosmarinic acid drug delivery [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(5): 642-652.
- [53] Da Silva S, Ferreira D, Pintado M, *et al.* Chitosan-based nanoparticles for rosmarinic acid ocular delivery-*In vitro* tests [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 84: 112-120.
- [54] Casanova F, Estevinho B, Santos L. Preliminary studies of rosmarinic acid microencapsulation with chitosan and modified chitosan for topical delivery [J]. *Powder Technol*, 2016, 297: 44-49.
- [55] García-Melero J, López-Mitjavila J J, García-Celma M J, *et al.* Rosmarinic acid-loaded polymeric nanoparticles prepared by low-energy nano-emulsion templating: Formulation, biophysical characterization, and *in vitro* studies [J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(13): 4572.
- [56] Rahimi M, Charmi G, Matyjaszewski K, *et al.* Recent developments in natural and synthetic polymeric drug delivery systems used for the treatment of osteoarthritis [J]. *Acta Biomater*, 2021, 123: 31-50.
- [57] Ge L M, Zhu M J, Li X Y, *et al.* Development of active rosmarinic acid-gelatin biodegradable films with antioxidant and long-term antibacterial activities [J]. *Food Hydrocoll*, 2018, 83: 308-316.
- [58] Huerta-Madroñal M, Caro-León J, Espinosa-Cano E, *et al.* Chitosan-rosmarinic acid conjugates with antioxidant, anti-inflammatory and photoprotective properties [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 273: 118619.
- [59] Zhang J J, Wang L Q, Tan W Q, *et al.* Preparation of chitosan-rosmarinic acid derivatives with enhanced antioxidant and anti-inflammatory activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 296: 119943.
- [60] Yücel Ç, Şeker Karatoprak G. Development and evaluation of the antioxidant activity of liposomes and nanospheres containing rosmarinic acid [J]. *Farmacia*, 2017, 65(1): 40-45.
- [61] Yücel Ç, Şeker Karatoprak G, Değim İ T. Anti-aging formulation of rosmarinic acid-loaded ethosomes and liposomes [J]. *J Microencapsul*, 2019, 36(2): 180-191.
- [62] Barauskaite J, Duman G, Corapcıoğlu G, *et al.* Liposomal incorporation to improve dissolution and stability of rosmarinic acid and carvacrol extracted from oregano (*O. onites* L.) [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 6147315.
- [63] Subongkot T, Ngawhirunpat T, Opanasopit P. Development of ultradeformable liposomes with fatty

- acids for enhanced dermal rosmarinic acid delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(3): 404.
- [64] Aksamija A, Polidori A, Plasson R, *et al.* The inclusion complex of rosmarinic acid into beta-cyclodextrin: A thermodynamic and structural analysis by NMR and capillary electrophoresis [J]. *Food Chem*, 2016, 208: 258-263.
- [65] Budhiraja A, Dhingra G. Development and characterization of a novel antiacne niosomal gel of rosmarinic acid [J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(6): 723-730.
- [66] Huang J H, Chen P X, Rogers M A, *et al.* Investigating the phospholipid effect on the bioaccessibility of rosmarinic acid-phospholipid complex through a dynamic gastrointestinal *in vitro* model [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(4): 156.
- [67] Vieira L C, Moreira C P S, Castro B F M, *et al.* Rosmarinic acid intravitreal implants: A new therapeutic approach for ocular neovascularization [J]. *Planta Med*, 2020, 86(17): 1286-1297.
- [68] Fateminasab F, Bordbar A, Shityakov S, *et al.* Molecular insights into inclusion complex formation between β - and γ -cyclodextrins and rosmarinic acid [J]. *J Mol Liq*, 2020, 314: 113802.
- [69] Veras K S, Fachel F N S, Delagustin M G, *et al.* Complexation of rosmarinic acid with hydroxypropyl- β -cyclodextrin and methyl- β -cyclodextrin: Formation of 2 : 1 complexes with improved antioxidant activity [J]. *J Mol Struct*, 2019, 1195: 582-590.
- [70] Medronho B, Valente A J M, Costa P, *et al.* M. Valente, A, Costa, P. Inclusion complexes of rosmarinic acid and cyclodextrins: Stoichiometry, association constants, and antioxidant potential [J]. *Colloid Polym Sci*, 2014, 292(4): 885-894.
- [71] Rodríguez-Luna A, Talero E, Ávila-Román J, *et al.* Preparation and *in vivo* evaluation of rosmarinic acid-loaded transethosomes after percutaneous application on a psoriasis animal model [J]. *AAPS Pharmscitech*, 2021, 22(3): 103.
- [72] 赵玉霞, 陈莺倩. 迷迭香酸通过 AMPK/mTOR 通路减轻新生大鼠缺血缺氧性脑损伤研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6897-6903.
- [73] Atanasov A G, Zotchev S B, Dirsch V M, *et al.* Natural products in drug discovery: Advances and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200-216.
- [74] Maher P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3056.
- [75] 郭少波, 徐露露, 蒋丽娟, 等. 迷迭香酸的大鼠体内代谢产物及代谢途径分析 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(21): 4704-4712.
- [76] Wang X Y, Qian Y X, Li X, *et al.* Rapid determination of rosmarinic acid and its two bioactive metabolites in the plasma of rats by LC-MS/MS and application to a pharmacokinetics study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(2): e4984.
- [77] Ma B, Wang Y B, Zhang Q, *et al.* Simultaneous determination of oridonin, ponocidin and rosmarinic acid from *Herba Isodi Rubescentis* extract by LC-MS-MS in rat plasma [J]. *J Chromatogr Sci*, 2013, 51(10): 910-918.
- [78] Liu Y, Li X, Li Y, *et al.* Simultaneous determination of danshensu, rosmarinic acid, cryptotanshinone, tanshinone II_A, tanshinone I and dihydrotanshinone I by liquid chromatographic-mass spectrometry and the application to pharmacokinetics in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 698-704.
- [79] Wang J X, Li G Y, Rui T Q, *et al.* Pharmacokinetics of rosmarinic acid in rats by LC-MS/MS: Absolute bioavailability and dose proportionality [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(15): 9057-9063.
- [80] Qiang Z, Ye Z, Hauck C, *et al.* Permeability of rosmarinic acid in *Prunella vulgaris* and ursolic acid in *Salvia officinalis* extracts across Caco-2 cell monolayers [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3): 1107-1112.
- [81] Yang J H, Zhang L, Li J S, *et al.* Enhanced oral bioavailability and prophylactic effects on oxidative stress and hepatic damage of an oil solution containing a rosmarinic acid-phospholipid complex [J]. *J Funct Foods*, 2015, 19: 63-73.
- [82] Guan H Q, Luo W B, Bao B H, *et al.* A comprehensive review of rosmarinic acid: From phytochemistry to pharmacology and its new insight [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3292.

[责任编辑 赵慧亮]