

毛蕊花糖苷药理作用及其制剂研发进展

黄文静, 谢兴亮*, 盛艳梅*

成都医学院药学院, 四川 成都 610500

摘要: 毛蕊花糖苷是一种在双子叶植物中广泛分布的水溶性苯乙醇糖苷类化合物。大量研究表明其具有抗肿瘤、抗炎、抗皮肤损伤、抗神经损伤等药理活性, 尤其在抑制肿瘤细胞生长、缓解炎症反应、改善神经功能障碍等方面作用突出, 展现出良好的潜在应用价值, 但因其多羟基易氧化且生物利用度差的特点, 给其制剂研发带来了更大的挑战。结合国内外近年相关文献, 综述了毛蕊花糖苷在药理作用以及制剂研发方面的研究进展, 为相关领域的制剂开发与临床应用提供参考依据。

关键词: 毛蕊花糖苷; 制剂研发; 抗肿瘤; 抗炎; 神经保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)23-8256-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.030

Pharmacological effects and preparation development progress of verbascoside

HUANG Wenjing, XIE Xingliang, SHENG Yanmei

College of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Verbascoside is a water-soluble phenylethanolic glycoside widely distributed in dicotyledonous plants. A large number of studies have proven that it has various pharmacological activities such as antitumor, anti-inflammatory, anti-skin damage, and anti-nerve damage. It is especially effective in inhibiting the growth of tumor cells, alleviating inflammatory reactions, and improving neurological dysfunction, showing good potential applications. However, its polyhydroxyl groups are easily oxidized and have poor bioavailability, which brings greater challenges to the development of its preparations. This article combines relevant literature at home and abroad in recent years to review the research progress of verbascoside in pharmacological effects and preparation development, which will provide a reference for preparation development and clinical application in related fields.

Key words: verbascoside; preparation development; antitumor; anti-inflammation; neuroprotection

毛蕊花糖苷 (verbascoside, VB) 是一种水溶性的苯乙醇糖苷类化合物, 别名麦角甾苷、类叶升麻苷, 通过形成酯键和糖苷键, 将咖啡酸和羟基酪醇与葡萄糖部分结合。VB 在列当科、玄参科、唇形科、木犀科等双子叶植物中含量丰富^[1], 具有多种药理活性, 并且可以作为药用植物的指标成分。但是由于受植物种属、产地、栽培、采收条件及自身生物合成能力的不同, 其含量在植物体中存在显著差异^[2], 如管花肉苁蓉中平均质量分数可达到 4.75%, 而荒漠肉苁蓉和沙苁蓉中的质量分数仅为 0.23%^[3]。且其含量在植物的地下部分 (如生根和次生根) 和地上部分 (如茎、叶和花)

差异很大, 地上部分的含量比地下部分高 10 倍^[4-5], 同时其含量还受季节和遮荫变化影响较大^[6]。近期课题组研究发现木犀科植物桂花中的 VB 含量可高达 10%^[7], 提示桂花有望成为 VB 新的植物来源。

VB 具有抗肿瘤、抗炎、抗皮肤损伤、神经保护、改善学习记忆^[8-12]等药理作用, 提示其有较好的应用前景。但由于其多羟基的结构特点, 易被氧化, 加之生物利用度较差, 导致其药物开发受到较大限制。本文对 VB 的药理作用及制剂研发等进展进行综述, 为相关领域的制剂开发与临床应用提供依据。

收稿日期: 2024-04-16

基金项目: 四川省科学技术厅重点研发项目 (2023YFS0347); 四川省中医药管理局项目 (2024MS538)

作者简介: 黄文静, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理学。E-mail: 2415064441@qq.com

*通信作者: 谢兴亮, 教授, 研究生导师, 从事中药新制剂与新剂型。E-mail: 421733038@qq.com

盛艳梅, 教授, 硕士生导师, 从事中药药理与毒理研究。E-mail: 467131233@qq.com

1 药理作用

1.1 抗肿瘤

恶性肿瘤是一类能导致身体机能衰退，严重危害人体健康。研究发现，VB 具有抑制其增殖、侵袭及迁移的能力，并能促进肿瘤细胞的凋亡^[13-15]。间质表皮转化因子（cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met）是一种受体酪氨酸激酶，其过度活化与多种恶性肿瘤的恶化密切相关。VB 通过靶向 c-Met，能有效抑制上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT），通过泛素化-蛋白酶体途径降解，减少其表达，并抑制胶质母细胞瘤（glioblastoma cell, GBM）的增殖、迁移和侵袭^[16]。此外，VB 通过上调蛋白酪氨酸磷酸酶 1（protein tyrosine phosphatase-1, SHP-1）的表达和抑制信号传导与转录激活因子 3（signal transfer and activator of transcription 3, STAT3）的磷酸化，改变

下游信号通路，促进肿瘤细胞凋亡并抑制 GBM 的侵袭^[17]。此外，VB 还能通过激活同源域相互作用蛋白激酶 2（homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2）/ p53 信号通路^[18]，抑制高迁移率族蛋白 B1（high-mobility group protein B1, HMGB1）/ 糖基化终产物受体（receptor for advanced glycation end products, RAGE）表达和细胞分裂控制蛋白 42 同源物（cell division control protein 42 homolog, cDC42）活性^[19]，及激活髓样分化因子 88 和抑制核因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）^[20]等，降低不同肿瘤细胞的增殖和迁移能力，同时促进其凋亡（图 1）。VB 还可以调节细胞周期或抑制相关酶的表达，抑制肿瘤细胞的增殖^[21-22]。VB 对普通细胞无害，但对特定癌细胞（如人骨肉瘤和小鼠皮肤癌细胞）具有不同水平的毒性效果，表明 VB 的细胞毒作用具有选择性^[23]。

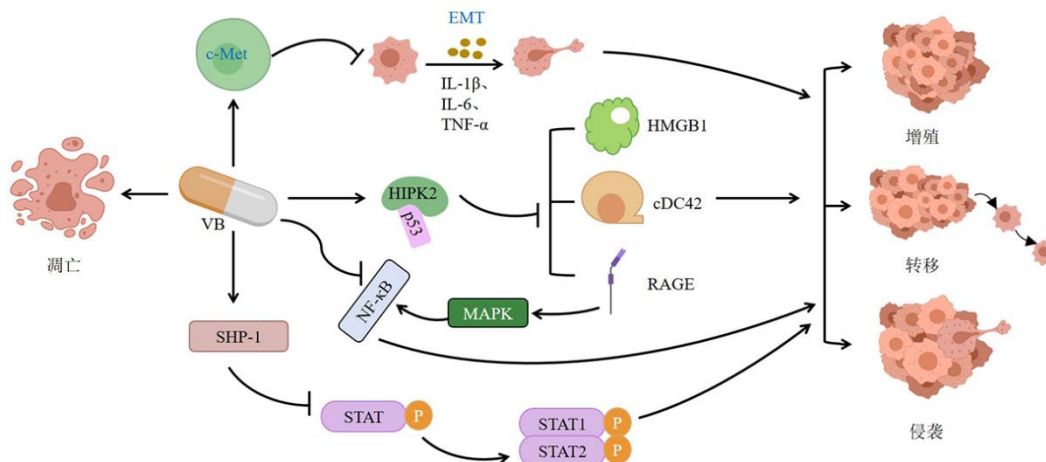


图 1 毛蕊花糖苷的抗肿瘤机制

Fig. 1 Antitumor mechanism of VB

此外，VB 与抗肿瘤药物联用能产生协同效应。VB 与替莫唑胺联用可促进 GBM 凋亡相关蛋白 p53 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cystein-aspartate protease-3, Caspase-3）等的表达，降低抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）表达，抑制 GBM 生长^[24]；与 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）联用，不仅可阻滞直肠癌细胞（colorectal cancer cells, CRC）的细胞周期，还可通过靶向磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）途径增强 CRC 对 5-FU 的化疗敏感性^[25]；VB-纳米金粒子复合体有效抑制肿瘤生长并促进其细胞凋亡^[26]。另外，VB 在体内显示出良好的生物相容性。与顺铂治疗组相比，

高剂量 VB 不会导致肝或肾功能及体质量降低，同时，也没有观察到明显的器官损伤和炎症变化，无显著的不良反应^[14]。

现有研究表明，VB 可通过多途径来发挥抗肿瘤作用，并且抑瘤效果显著、不良反应较低。不仅可以增强其他抗肿瘤药物的疗效，减轻药物不良反应，还具有选择性的细胞毒作用，减少传统抗肿瘤药物对正常细胞的损害，表明 VB 具有靶向抗肿瘤治疗优势。

1.2 抗炎

炎症反应的发生受多种介质的影响，如细胞因子、花生四烯酸代谢物、白三烯、前列腺素、组胺及氧自由基等，这些介质相互作用，共同调控炎症

的进程。在炎症过程中，促炎因子可刺激一氧化氮合成酶（nitric-oxide synthase, iNOS）和环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）的表达，进而引发炎症介质大量释放。此外，触发活化蛋白-1（activation protein, AP-1）和 NF- κ B 的活化是关键，它们能促进 iNOS 和 COX-2 的表达，加重炎症反应。然而，研究显示，VB 能通过干预 NF- κ B 通路和抑制巨噬细胞中的 AP-1 激活，有效减缓此过程；还可显著抑制 NF- κ B p65 的细胞核转位，干扰下游 iNOS 和 COX-2 的表达；并通过抑制相关酶的表达和炎症介

质，如肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、IL-1 β 及一氧化氮的释放，显著降低炎症反应^[27-29]。VB 还能通过调节相关炎症因子，如 IL-6、IL-12 和 TNF- α 等，调控凋亡相关蛋白，如 Caspase-3、Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2 associated X protein, Bax）等，并抑制 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/STAT 通路，进一步缓解炎症^[30]（图 2）。另外，VB 能够直接抑制炎症因子表达，减少炎症细胞浸润，并通过改变细胞排列结构，减轻炎症组织的损伤^[31-32]。

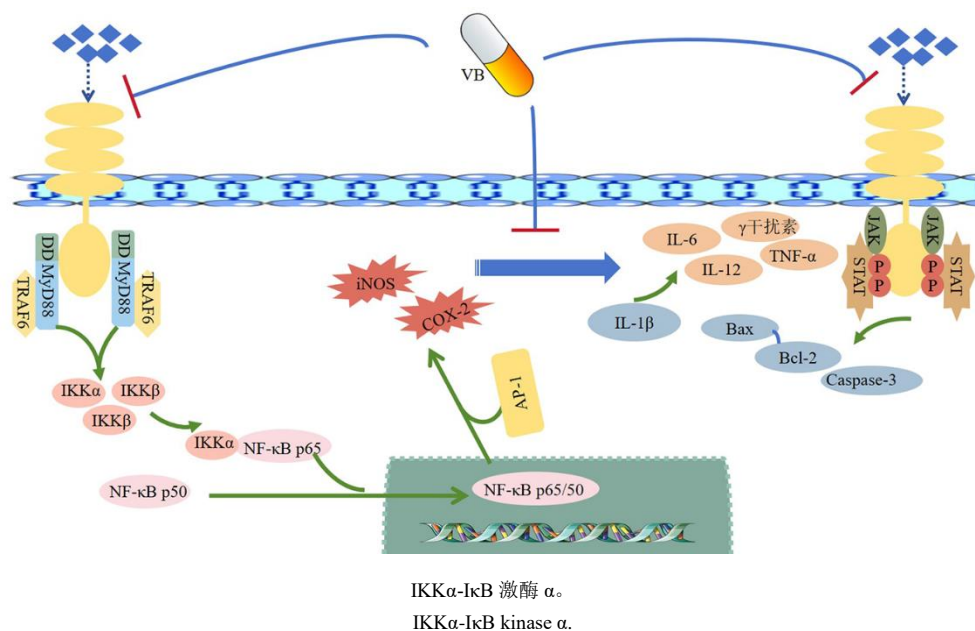


图 2 毛蕊花糖苷的抗炎机制

Fig. 2 Anti-inflammatory mechanisms of VB

近年来，多项研究表明 VB 具有良好的抗炎活性。既能下调肠道炎小鼠体内炎症分子分泌，抑制氧化爆发活性，减轻肠道炎症损伤^[33]；又能有效缓解特应性皮炎，通过抑制促炎因子产生及 NF- κ B 信号传导，改善整体症状，尤其是病变部位^[34]；VB 预处理还能够抑制角叉菜胶所致的大鼠足爪水肿，其机制与增加角质形成细胞迁移并抑制炎症介质释放有关^[35]。VB 能直接中和自由基，发挥抗氧化作用，减少细胞损伤和炎症。此外，VB 预处理能够有效阻断 NF- κ B 信号传导途径，减少酒精诱发的肝细胞中 IL-6 和 TNF- α 分泌，从而缓解肝细胞的炎症损害并降低酒精性肝炎大鼠的死亡率^[36]。另有研究发现，VB 通过激活芳烃受体对树突状细胞表现出免疫调节作用，并诱导叉头框蛋白 P3 基因调节 T 细胞，降低辅助型 T 细胞 2（helper T cell 2, Th2）水平，

在改善 Th2 介导的过敏性哮喘中发挥抗炎作用^[37]。

VB 的抗炎作用可通过多种途径实现，包括抑制或减少炎症介质的释放、减轻炎症细胞浸润、抗氧化和免疫调节等。其有助于清除炎症细胞、降低炎症的程度、修复炎症创面等，可改善多种炎症症状，预示其具有开发为一种天然抗炎剂的潜力。

1.3 抗皮肤损伤

皮肤损伤涉及物理、化学、生物因素及内在老化等因素。在这些复杂的影响中，VB 表现出潜在的治疗潜力，特别是在抵抗由紫外线造成的光损伤、减缓老化迹象，及改善由化学因素引起的皮肤问题方面。紫外线辐射是引起皮肤提前老化、光损伤，甚至皮肤癌的关键因素之一，而 VB 可有效对抗这种损害，尤其是紫外线 A（ultraviolet A, UVA）和 UVB 光线引发的皮肤问题。活性氧的过量产生会引

起氧化应激，导致细胞死亡、衰老、组织炎症和变性。VB 通过增强皮肤细胞清除活性氧的能力，减轻氧化应激，保护正常皮肤细胞免受伤害，改善由辐射引起的细胞凋亡^[38]。它还能调节丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路和细胞凋亡相关的因子，如降低 Bax/Bcl-2 的值、下调 Caspase-3 活性，减少因紫外线曝露而导致的皮肤细胞死亡^[39]。VB 还通过抑制转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）/Smad 和 MAPK/AP-1 信号通路的激活，减轻紫外线介导的光老化现象，进而维护皮肤健康^[40]（图 3）。VB 不仅能预防紫外线辐射引起的红斑、皱纹、色斑、炎症反应等皮肤损伤，还能够减轻紫外线对皮肤细胞 DNA 的直接损伤，降低过度暴露于紫外光可能导致的皮肤癌风险^[41]。

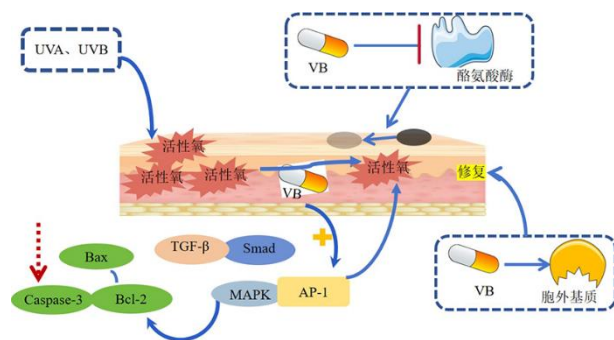


图 3 毛蕊花糖苷的抗皮肤损伤机制

Fig. 3 Anti-skin damage mechanisms of VB

在促进皮肤愈合方面，VB 通过激活 PI3K 通路，调节细胞外基质重塑，从而加快皮肤伤口的修复，并减少疤痕形成的可能性^[42]。在皮肤维稳方面，可清除体内的自由基，减少环境和生活习惯导致的氧化损伤，延缓皮肤老化过程，维持皮肤的年轻状态^[43]。在美白和抗衰方面，VB 通过抑制酪氨酸酶活性，有助于减少皮肤色素沉着，使肤色更加均匀；同时其抗氧化特性也有助于减少皱纹和其他老化迹象，保持皮肤弹性和活力^[44]。现已有研究将 VB 用于防晒产品中，通过清除皮肤自由基，降低氧化产物含量，并能有效抑制细胞凋亡^[10]。此外，其抗炎特性能有效缓解过敏、皮炎等引起的红肿、瘙痒等症状，减轻皮肤损伤程度，并改善相关的临床症状^[45]。

VB 作为一种自然来源的皮肤保护剂，通过多重作用机制，维护皮肤健康状态。其可通过减少光损伤、发挥抗氧化和抗炎作用，并促进受损皮肤组织的修复和再生，有利于保持皮肤健康和延缓皮肤

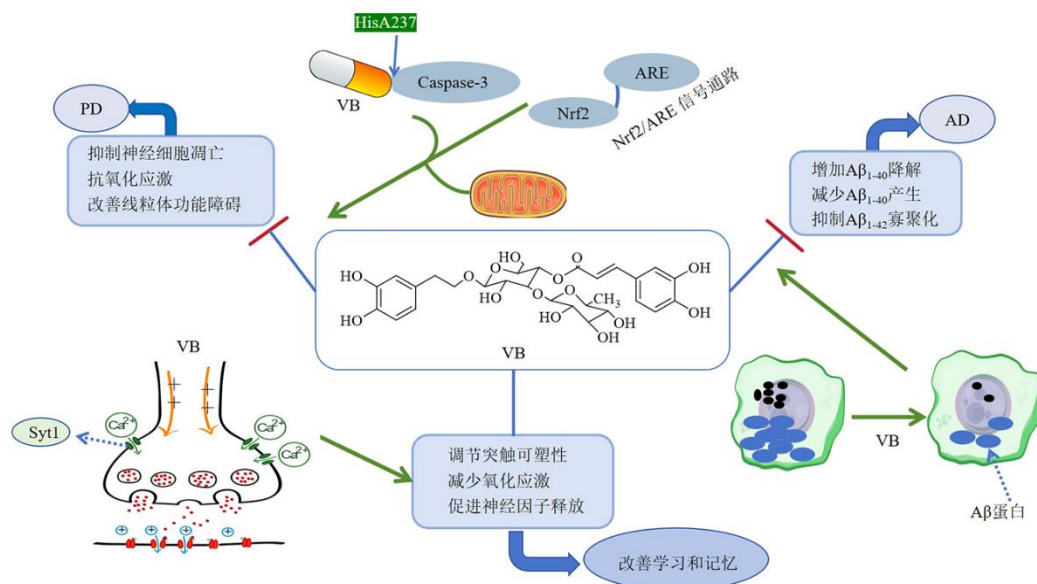
衰老，使其不仅在传统皮肤护理中受到重视，也在现代皮肤治疗中展现出广泛的应用前景。

1.4 抗神经损伤

实验研究指出，诸多因素如手术、炎症、急性伤害和老龄化等可能导致神经损伤，而神经炎症和氧化应激是造成此种损伤的核心原因^[46-47]。VB 通过缓解大脑的炎症性损伤和氧化应激等路径发挥保护神经作用，尤其在帕金森病（Parkinson’s disease, PD）和阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease, AD）中展现出显著的抗神经损伤效果^[48]。

1.4.1 PD PD 是中枢神经系统的一种退行性疾病，以黑质多巴胺能神经元的进行性退化为主要病理特征^[49]，其发病机制与神经细胞死亡、氧化应激及线粒体功能失常等因素相关。VB 通过阻止神经细胞凋亡、抵抗氧化应激和改善线粒体功能障碍等发挥抗 PD 的功能（图 4）。如 VB 可以直接与凋亡关键蛋白 Caspase-3 特定位点稳定结合，同时减少 Caspase-3 和活性 α -突触核蛋白（ α -synuclein）表达，提高微管相关蛋白 2 的表达，抑制神经细胞凋亡，改善 PD 症状^[50]；VB 能穿过血脑屏障，通过激活 Nrf2/ARE 信号通路上调抗氧化酶，减轻氧化应激，减轻因神经元氧化损伤所致 PD 斑马鱼的运动功能障碍^[51]；线粒体功能失常是导致能量代谢降低、氧化应激增加和细胞死亡的原因，VB 被证实可以改善 PD 细胞和果蝇模型中的线粒体和细胞损伤，并改善神经元的病理变化，是一种安全有效的线粒体自噬诱导剂^[52]。神经干细胞具备自我更新和分化为不同类型的神经细胞的能力，如神经元和胶质细胞，而替换受损的神经细胞；并能分泌多种神经营养因子，实现神经保护功能。VB 通过提升 p-Akt 的表达显著促进神经干细胞的增殖，表明其在没有促进细胞分裂的外部因素存在时，仍能有效促进神经干细胞生长。同时这一效应可被 PI3K 阻断剂 LY294002 明显抑制，说明 VB 促进神经干细胞增殖的作用可能与激活 PI3K/Akt 通路有关^[53]。

1.4.2 AD $A\beta$ 是 AD 大脑中斑块的主要成分，其积累被认为是 AD 病理过程的主要驱动因素^[54]。 $A\beta_{1-42}$ 的产生与 AD 患者的记忆障碍和神经元变性相关，VB 能减少 $A\beta_{1-40}$ 的含量，抑制 $A\beta_{1-42}$ 的寡聚化，从而缓解 $A\beta_{1-42}$ 诱导的认知功能障碍^[55]（图 4）。体外研究表明，VB 能有效抑制由 $A\beta$ 引发的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞和人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞的氧化和凋亡损害^[56]，并能减少 $A\beta$ 蛋



Nrf2-核因子 E2 相关因子 2; ARE-抗氧化反应元件; Aβ-β 淀粉样蛋白; Syt1-突触结合蛋白 1。

Nrf2-nuclear factor E2 related factor 2; ARE-antioxidant response element; Aβ-amyloid β-protein; Syt1-synaptotagmin 1.

图 4 毛蕊花糖苷的抗神经损伤和改善学习记忆作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of VB in resisting nerve damage and improving learning and memory

白处理的 SH-SY5Y 细胞培养基中 Aβ₁₋₄₀ 和 Aβ₁₋₄₂ 的含量, 降低其在细胞中的累积, 恢复因 Aβ₁₋₄₂ 降低的细胞活力^[57]; 体内研究显示, VB 通过促进神经元存活、减少凋亡并减少 Aβ 沉积, 改善 AD 小鼠的学习记忆能力, 并缓解运动障碍^[58], 这些研究证明 VB 能直接通过延缓 Aβ 蛋白聚集来发挥抗 AD 作用。此外, 过度磷酸化的 tau 蛋白导致的细胞内神经原纤维缠结通常被视为 AD 的病理标志之一。据报道, 小胶质细胞和星形胶质细胞的激活与 tau 蛋白病理和 Aβ 斑块的形成密切相关^[59], 而 VB 能显著抑制 NF-κB p65 信号通路中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 增强体内 IL-4、IL-10 和 TGF-β 的水平, 抑制 IL-1β 和 IL-6 的生成及 NF-κB 抑制蛋白 α 和 NF-κB p65 的磷酸化, 进而影响 tau 和 Aβ 蛋白, 即通过参与调节神经炎症发挥抗 AD 作用^[60]。

1.5 改善学习记忆作用

突触可塑性是记忆形成和学习的关键机制, 其强度的变化是记忆的物理基础^[61]。氧化应激会影响神经元生成和改变海马体树突结构, 损害学习记忆功能, 但海马体对记忆形成和突触可塑性至关重要。通常过氧化应激会导致活性氧堆积, 并伴随大量炎症介质的生成, 而触发炎症响应, 对脑组织造成进一步损伤, 影响记忆功能。值得注意的是, Syt1 的表达直接与学习记忆相关。神经递质释放过程中,

Syt 家族是膜融合功能的一个关键因素, 其中 Syt1 是一种主要的快速相 Ca²⁺感受器, 它与 Ca²⁺结合后通过调节神经递质的释放而影响突触的可塑性, 继而对学习和记忆功能产生影响^[62]。VB 通过多种分子机制改善海马区的突触可塑性, 包括减少氧化应激、调节神经递质及促进神经生长因子释放等 (图 4), 这些作用共同促进学习和记忆功能的改善。另外, VB 还能通过减轻突触后神经元的应激反应来改善整体的神经功能。

在多项动物模型研究中, VB 都显示出具有改善记忆和学习能力的作用, 并且还能有效提高认知功能。如在慢性应激孤养抑郁大鼠中, VB 通过增强海马突触可塑性和 Syt1 的表达, 改善大鼠的学习记忆能力^[12]; 在高原缺氧小鼠中, VB 可以降低脑组织中的活性氧、丙二醛, 增加谷胱甘肽含量和超氧化物歧化酶活力, 通过抗氧化应激的作用, 改善高原缺氧导致的记忆损伤^[63]; 在 AD 小鼠中, VB 能明显增加海马区神经元数量, 同时减少其凋亡, 提高其认知功能^[55]; 在记忆障碍小鼠中, VB 增加多种抗氧化物质和酶活性, 减少自由基损伤, 改善记忆障碍^[64], 进一步研究发现其改善中枢胆碱能神经系统作用可能与提高胆碱乙酰转移酶活力, 抑制乙酰胆碱酯酶活性, 促进乙酰胆碱的生成有关^[65]。此外, VB 通过抑制脑缺血后的炎症反应和调节免

疫系统, 保护神经细胞免受缺血再灌注损伤, 有助于改善学习记忆能力, 表明 VB 对由脑缺血引起的损伤及其认知功能障碍等具有潜在疗效^[66]。

VB 在改善学习和记忆功能方面的机制主要涉及增强突触可塑性, 特别是通过海马 Syt1 调节神经递质释放, 并能有效对抗氧化应激, 减少活性氧自由基和炎症因子的产生, 保护脑组织。在多种动物模型中, 其展现出改善记忆功能和缓解认知损伤的效果, 如应对慢性应激、高原缺氧模型中的损伤。另外, 可通过增强抗氧化防御机制和调节中枢胆碱能系统, 减轻由脑缺血损伤引起的认知功能障碍。这些研究表明, VB 改善多种原因引起的神经功能障碍具有重要潜力。

1.6 其他药理作用

VB 还有改善心脏功能: 如心力衰竭模型大鼠连续使用 VB 4 周, 可通过改善心脏血流动力学和降低交感神经兴奋性起到治疗作用^[55]。改善肝脏功能: 如细胞实验中, 发现 VB 不仅能有效减少肝细胞微粒体的脂质过氧化, 还能抑制细胞内天冬氨酸转氨酶的释放, 并缓解 D-半乳糖胺和 CCl₄ 诱导的肝细胞毒性^[57]; 镇痛作用: 如在坐骨神经缩窄损伤大鼠中, VB 可通过抑制小胶质细胞的活化、凋亡等途径来抑制神经性疼痛^[67]。此外, VB 还有助于促进受损神经和肌肉的恢复, 其机制主要与刺激骨骼肌细胞分泌丙酮酸激酶 M₂ 细胞因子相关, 如逆转脊髓慢性损伤导致的骨骼肌质量减轻和运动功能受损, 可为慢性脊髓损伤的治疗提供新的治疗策略和思路^[68]。

2 制剂研发

VB 具有抗肿瘤、抗炎等药理活性。然而, 其在实际应用中存在易氧化、稳定性差、口服吸收率低及消除快等问题, 导致其体内生物利用度低, 在作用部位很难达到理想的药物浓度, 从而限制了其生物活性的发挥。为了克服这些局限性, 研究者通过对 VB 进行结构修饰或剂型开发, 以提高其稳定性以及生物利用度。

2.1 衍生化处理

VB 为高亲水性的苯乙醇苷类物质, 限制了其的多种应用。通过对其结构进行修饰, 利用衍生化方法得到新的半合成衍生物, 以降低其亲水性, 并改善衍生物分子与局部组织的相互作用, 从而提高 VB 的生物利用度, 同时增加其化学和代谢稳定性, 意味着在体内的目标部位可以更有效地富集并发挥

作用。Vertuani 等^[69]通过衍生化处理 VB, 成功获得半合成衍生物毛蕊花糖苷五丙酸酯 (verbascoside pentapropionate, VPP)。VPP 与细胞膜的相容性更好, 能够增强其体内吸收; 另外, 由于活泼基团羟基得到保护, 其不仅在化学稳定性方面显著提升, 光化学发光法测试表明抗氧化活性也有所增强, 且这种衍生物在亲脂性载体中稳定性更好, 而母体 VB 在水包油型乳液中更稳定。此外, 将 VB 和 VPP 都制成栓剂, VB 在高温 (40 °C) 下也能保持较长时间的稳定性, 含量略有减少, 而 VPP 稳定性更佳, 能保持完全稳定。Crivellari 等^[70]合成了另一种脂溶性更高的毛蕊花苷五丙酸酯 (ES2), VB 脂溶性得到进一步改善, 并将其用于促进皮肤伤口愈合。与 VB 相同剂量比较, ES2 处理后的角质形成细胞改善伤口闭合效果较 VB 超过 2 倍, 且增加角质形成细胞的细胞活力较好, 但目前还无法确定其机制; 在受伤无毛小鼠的体内实验中, ES2 局部治疗诱导伤口愈合的时间较 VB 更短且伤口愈合率更高, 为促进伤口愈合药物的开发提供了广阔前景。衍生物开发研究的改进和引入新技术将带来更好的临床效果, 也证明了化学修饰在药物开发中的潜力, 但需要进一步的研究来阐明 VB 衍生物生物活性改善的详细机制, 还需重视这些衍生物的临床安全性和有效性长期研究。此外, 探索其在其他治疗领域的潜力可以为 VB 衍生物的应用开辟新的途径。

2.2 脂质递送系统

2.2.1 乳液 乳液是基于脂质的递送系统, 其中载有 VB 的外用普通乳液、自纳米乳化递送系统 (self-nano-emulsifying drug delivery systems, SNEDDS) 和微乳在优化药物活性、提高稳定性及改善递送效果方面展现了巨大的潜力, 且 VB 在此剂型中主要用于护肤产品。Biasibetti 等^[45]将乳铁素与 VB 制成一种外用乳剂, 在 2 周内用于治疗狗特异性皮炎, 治疗期间, 总体临床体征有所改善, 且无不良反应, 并能有效减少细菌过度生长及皮肤皱褶。据报道, VB 在水包油型乳液中具有更好的稳定性^[69]。为了保持其稳定性, 自乳化药物递送系统的开发受到广泛关注, 其中含微米和纳米药物递送系统被认为是优化药物活性及解决其相关问题的理想载体系统。Kalantari 等^[71]制备了含 VB 的 SNEDDS, 可以保护 VB 免于水解并提高其抗氧化和抗炎效果; 且 SNEDDS 在室温下可稳定保存 1 个月, 当相对湿度为 92.5%, 温度 60 °C 时, 其含量水平仍保持在 90%

以上, 该研究说明 SNEDDS 在高温高湿的条件下仍然保持稳定, 但 pH 值 ≥ 7 时变得不稳定。

微乳不仅适用于递送单一化合物, 还能有效递送复合物。Cecchi 等^[72]研究发现, 将含 VB 的橄榄提取物制备成微乳, 可使干燥的提取物转化为口服剂型, 并提高其生物利用度与肠道渗透性, 增强治疗效果。在 pH 值 6.8 的模拟肠液介质中, 6 h 后提取液释放达到 100%, 微乳为 78.6%, 微乳比提取液的释放时间明显更长。值得注意的是, 该条件下, 4 h 后提取液的释放率已达 100%, 而微乳 6 h 后的释放率仍在增加, 说明微乳能够更加缓慢和持久地释放, 并且在 4 °C 储存期间能稳定保存 30 d 以上。纳米乳较微乳有更好的生物利用度, 适合透皮药物输送, 但其稳定性较微乳差, 然而自纳米乳化递药系统能够在一定程度上解决其在储存期间稳定性的问题; 微乳虽便于生产, 然而需要较多的表面活性剂。在未来的制剂开发中, 建议丰富创新型表面活性剂和助表面活性剂研究, 以降低微乳对这些物质的依赖, 同时探索能量低消耗的高效纳米乳生产技术以提升其长期稳定性。

2.2.2 脂质体 脂质体是研究最广泛的亲水和疏水成分的递送系统, 特别适用于运送难溶于水或具有强烈气味的活性成分。它能够包裹这些物质, 降低其在加工、储存和运输过程中的降解率, 通过增加外相的阻力及抑制光照、水分和氧气的侵入来控制活性成分的降解。这些特性使脂质体在功能性食品、药品、化工产品和日用品等众多领域中发挥重要作用。如 VB 的脂质体滴眼剂能够促进角膜上皮伤口愈合^[73]; 脂质体制剂可提高 VB 的稳定性并延长其抗神经病变活性^[74]; 在 GBM 中, 与游离状态的化合物相比, 封装于脂质体中的 VB 及其组合显示出更强的细胞毒性^[24]。同时, 皮肤作为人体的首要防线, 其物理屏障极大地增加了分子递送到皮肤组织的难度。VB 这类外源性物质由于亲脂性较低, 其透皮能力受限。因此, 研究者致力于开发新的途径, 如利用脂质体或对其进行修饰来提高皮肤渗透性和透皮传递能力, 显示出剂型优化在提升药物疗效中的重要作用。

Sinico 等^[75]使用大豆卵磷脂和胆固醇为原料, 采用薄膜水合法制备载有 VB 的脂质体, 包封后通过防水来增强 VB 稳定性, 且囊泡在 90 d 内保持稳定; 使用新生猪皮研究囊泡对皮肤扩散影响, 结果表明该脂质体促进药物在角质层积累, 但未出现显

著的透皮递送, 并且其自由基清除活性未受到干扰。Isacchi 等^[74]制备了胃肠外给药的 VB 单层脂质体制剂, 但这种剂型的包封率仅有 30%。利用慢性压迫损伤大鼠足底压力实验比较脂质体与游离药物的性能, 结果表明, 与 VB 盐水溶液相比, 脂质体制剂表现出更持久的抗痛觉过敏作用。然而, 传统的脂质体也存在一些问题, 如释放速率不易控制且包封效率低, 另外, 还有储存不稳定, 容易沉淀及泄露包埋物等缺点, 因此, 在实际应用中受到限制。

通过聚合物涂层改变脂质体表面特性, 可以扩展其适用性。壳聚糖是一种天然带正电荷的多糖, 具有无毒、可生物降解、亲水性好和生物相容性等优点。壳聚糖修饰脂质体表面后预转变温度消失, 减少高温对脂质体的影响而保持其结构不改变, 从而保护嵌入其中的有效成分不被破坏和泄漏, 并能与带负电荷的细胞膜相互作用, 打开上皮细胞并紧密连接, 从而增强亲水性药物转运^[76]。Zhou 等^[77]制备了表面涂覆壳聚糖的 VB 脂质体, 与无涂层的相比, 其平均直径、稳定性、包封率和相对生物利用度均有所升高, 体内释放时间也进一步延长。此项研究展示了壳聚糖作为一种天然多糖对脂质体表面修饰的有效性。通过涂覆壳聚糖, 能更好地保护脂质体结构, 解决储存时稳定性问题, 也有利于提高包埋成分的生物利用度; 同时证明了壳聚糖或其他高分子材料改进脂质体特性的潜力。

Šeremet 等^[78]采用微波辅助和亚临界水提取技术获得 VB, 并成功将其包埋到分别由果胶和海藻酸盐包被的脂质体中, 通过测定包封效率、尺寸大小和表面电荷, 对其脂质体进行表征, 及测试封装后的抗氧化能力, 结果显示涂有果胶的脂质体体外消化释放最理想, 而海藻酸盐包被的脂质体在储存期间更有优势。随后, 将修饰后的 VB 脂质体作为附加成分掺入咖啡饮料中, 与其直接添加相比, 肠道吸收效率和生物利用度都提高, 并且增强了食品营养价值和功能。除了在食品方面的运用, 研究者基于 VB 的脂质体滴眼液, 发现中性脂质体与角膜具有良好的相互作用, 能够促进角膜上皮愈合, 治愈碱引起的角膜上皮烧伤^[73]。

2.3 纳米递送系统

将 VB 载体系统利用纳米技术优化其大小和表面特性可能是增强其在生物医学应用中的效能的另一个研究方向。纳米制剂能够更有效地穿透细胞膜进入细胞内部, 并且可能通过增强渗透或特定的细

胞摄取路径实现对细胞的靶向递送，提高靶向细胞或组织的药物浓度，实现精准治疗，同时减少对正常组织的不良影响，这一特性对于各种恶性肿瘤和癌症的治疗极具优势。此外，纳米载体还能提供稳定的微环境，保护药物成分免受外部条件如光、氧和酶等因素的降解，这对提升 VB 的化学稳定性和延长其效期至关重要。因此，纳米技术的引入不仅能优化 VB 的释放和生物利用度，还为其开拓更广泛的医疗应用提供了可能。

尽管 VB 已成功在脂质囊泡中稳定存在，但尚未有在高温和长期保存条件的稳定性报道。Wisuitiprot 等^[79]采用热熔均质技术成功制备了用山嵛酸甘油酯 (Compritol ATO 888) 载有 VB 的固体脂质纳米颗粒。研究表明通过改变表面活性剂和脂质含量的比例，可有效诱导和稳定脂质颗粒，另外增大 Compritol ATO 888 用量可同时增加颗粒尺寸和包封率，最终得到的最佳配比为：Compritol ATO 888、聚山梨酯 80 和油酸山梨坦 80 为 30 : 1 : 6，在此配方下，可获得光滑球形微粒，且形成的脂质纳米颗粒包封率最高为 31.28%，并能够在 25 °C 条件下稳定保存 153 d。Wu 等^[80]通过反胶束 (reverse micelles, RM) 将 VB 封装到脂质纳米胶囊 (lipid nanocapsules, LNC) 中可以有效提高其稳定性，并结合薄荷醇的引导作用能够进一步改善 VB 穿过血脑屏障的能力，从而提高相应的神经保护作用。另外，采用相转变温度法对 VB-RM-LNC 的制备进行优化，得到产物封装率接近 85%，并且可在 4 °C 下可稳定保存 6 个月。Xue 等^[81]成功合成了壳聚糖聚乙二醇-聚乳酸纳米粒，用于包埋 VB，进一步构建了纳米胶束复合材料。结果表明，该纳米粒的尺寸约为 160 nm，带正电荷，毒性低，可生物降解，并在 N-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的 PD 小鼠模型中具有明显的神经保护作用。虽然纳米粒子在体内具有一定的靶向能力，但这种靶向是被动的，需要采取其他措施来提高靶向性；另外，对纳米粒子进行表面修饰可以阻止巨噬细胞的吞噬作用，改变纳米粒子的分布，但是温度变化可致脂质纳米颗粒重结晶，导致封装化合物从中排出；此外，在应用中还应注意其释放早、易胶凝等问题。VB 的相关制剂类型见图 5。

3 结语与展望

VB 是一种源自植物的天然化合物，已被发现具有多种有益的药理作用，且不良反应较少^[82]。同

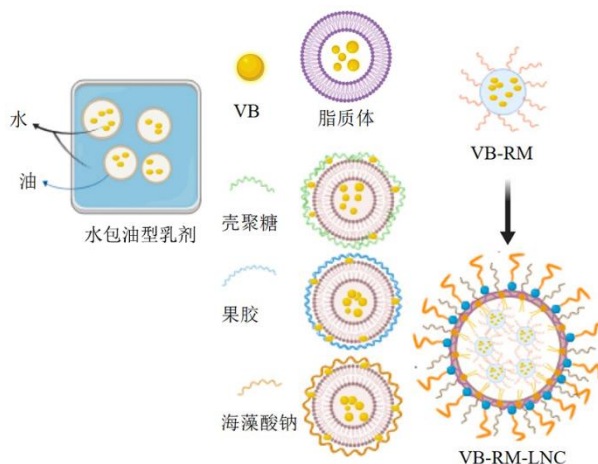


图 5 毛蕊花糖苷制剂类型

Fig. 5 VB preparation types

时，其广泛的天然来源和易于提取的特性，使 VB 在临床治疗上展现出极大的潜力。目前，VB 主要从列当科的肉苁蓉、玄参科的地黄等植物中提取，而新兴来源的木犀科植物桂花，展示了其作为药物原料的巨大潜力。

当前，VB 的研究已展现出其多方面的优势，特别是在抗肿瘤、抗炎、神经保护，及最新报道的防脱发、治疗焦虑和抗抑郁等领域。在抗肿瘤作用方面，VB 显示出针对多种肿瘤细胞系的肿瘤活性，尤其对恶性肿瘤细胞（如 GBM）的疗效。研究表明，VB 不仅可以抑制 GBM（发展迅速且具有抗性的脑癌特征）的增殖和侵袭，还可以诱导细胞凋亡，这凸显出其具有靶向治疗选择的潜力。进一步的机制研究表明，VB 可以通过干扰肿瘤细胞赖以生存的关键代谢途径，抑制其生长和复制。基于以上特性，VB 有望成为与传统抗癌疗法联合使用的理想候选药物。如 VB 与替莫唑胺合用时，其对 GBM 具有高细胞毒性，可以降低化疗剂量，减少不良反应并改善患者预后，展现出协同增效作用^[24]。同时，VB 对结肠癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、血液癌及皮肤癌等都具有活性^[83]。此外，VB 还能通过减少血管生成和调节肿瘤微环境，为抑制肿瘤生长和预防转移提供更多策略，这些研究成果也为进一步探索其抗肿瘤作用机制奠定了基础，并提示 VB 可能成为肿瘤综合治疗策略中的关键成分。另外，VB 的抗炎和抗氧化特性同样不容忽视。VB 通过抑制促炎因子的释放及清除体内活性氧，显著减缓氧化应激引起的炎症反应；并且还可激活过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等，增强内源性抗氧化防御能力，进

而有效改善慢性炎症性疾病、神经退行性疾病的炎症损伤^[84]。同时 VB 还被证明能显著延缓淀粉样蛋白的聚集,这对预防 AD 极具前景。防脱发方面的研究表明,VB 可通过促进真皮乳头细胞的增殖和抑制睾酮引起的细胞凋亡来防止脱发^[85],为开发新型有效的防脱发疗法提供了新的视角,特别是在现有治疗效果有限的情况下。此外,初步临床试验表明,VB 在治疗焦虑和抑郁症状方面确有优势^[86],这不仅能为身心健康治疗提供新的选项,而且提示了深入探索其作用机制的重要性,以便能更有效地发挥其治疗潜力。这些研究成果进一步证实了 VB 作为一种多功能天然植物化合物的潜在价值,并强调了深入研究其药理作用机制的必要性。不过现有研究发现 VB 的潜在功效主要基于小规模样本和短期观察,后续研究还需要更大规模和长期的研究来确认。

在 VB 制剂开发方面,现有报道仍然十分有限,且几乎都集中在临床前研究。由于 VB 本身的稳定性问题和低生物利用度限制了其应用范围,这突显了加强制剂研究的重要性。目前,研究者主要通过衍生化处理、制成乳液(微乳、纳米乳、自纳米乳等)或利用脂质体封装及对其进行表面修饰,另外,还结合纳米技术以提升 VB 的化学稳定性和生物利用度。其中衍生化处理通过改变药物的理化性质来增强其稳定性,但可能伴随着不可预见的不良反应或降低疗效的风险。乳液制剂能够增强高度亲水化合物的溶解度,保护活性化合物免于降解,尤其在局部应用时,还可提高对皮肤的渗透性。但制备过程对表面活性剂选择要求严格且需量大,及需要精确的配比等是限制其应用的主要问题。与化学方法相比,包埋技术不会改变活性成分的化学结构,从而规避包埋理化性质改变的问题,并能减少外部环境的不利影响。因此,近年来,将活性化合物包埋与递送系统相结合的方法一直备受研究者的青睐。其中,脂质体的生物相容性极佳,能够调节活性成分的释放,并通过与细胞膜的融合来提高生物利用率。然而,脂质体在控制释放速度、包封效率方面仍存在局限,加之储存期间的不稳定,如易于降解、聚集或内容物泄露等,都限制了其应用。随后,研究者利用不同材料涂覆在其表面能够有效解决相关问题。

基于纳米技术的优势,抗癌药物可以精确靶向递送至肿瘤组织,改善药动学并降低化疗的全身毒

性^[87],这些载药纳米颗粒的优势已得到高度评价^[88]。如负载镍的 VB 纳米粒子在诱导多柔比星慢性髓系白血病 K562 细胞凋亡方面具有协同作用,且镍能促进 K562 细胞摄取 VB。体内研究显示,这些纳米颗粒可以有效抑制小鼠体内的肿瘤生长。VB-Nickel 纳米粒子提供了一种新方法,能更灵敏地引导肿瘤细胞进行有效的化疗^[89]。聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-金纳米壳结构研究发现,该种核-壳结构具备良好的热响应性和光学特性,且能够通过修饰或结合肿瘤靶向配体^[90],为 VB 通过光热效应进一步增强抗肿瘤活性的制剂研发提供了方向。与替莫唑胺联用时,发现只有封装在纳米脂质体中的 VB 对肿瘤细胞毒性增强^[24],进一步表明了纳米制剂在增强药物效能方面的重要性。此外,将载有天然化合物的纳米脂质体带上正电后,可以准确输送药物到癌细胞中,增加其浓度,并增强其穿过血脑屏障的能力。因此,与纳米制剂技术结合有望提高 VB 在癌症及其他疾病治疗中的效果,从而推动其在医学领域的广泛应用。未来研究应重点优化这些纳米制剂的设计,进一步提高 VB 在不同疾病类型的应用效果。这包括开发新型纳米材料和组合配送系统,以增强靶向性和药物释放的精准度。同时,应深入探讨不同纳米载体对各种疾病类型的特定配送效果。进一步关注纳米材料的生物相容性和长期安全性评估,确保其在临床应用中的可靠性和有效性。

尽管 VB 的实验研究较为丰富,但几乎都限于细胞层面和动物模型,临床阶段的有效性和安全性证据却相对缺乏。针对其应用剂量、剂型选择及安全性等关键问题,还需深入探究。因此,未来研究应着重通过广泛的实验和临床研究来揭示 VB 的药理作用机制,并综合运用新的现代制剂技术进一步优化其稳定性与生物利用度。同时,验证其在人体中的安全性和疗效,为 VB 的临床转化提供全面的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Alipieva K, Korkina L, Orhan I E, *et al.* Verbascoside: A review of its occurrence, (bio)synthesis and pharmacological significance [J]. *Biotechnol Adv*, 2014, 32(6): 1065-1076.
- [2] 陈朋, 谢锐星, 邱志敬. 40 种苦苣苔科植物毛蕊花糖苷与总黄酮含量的测定 [J]. *贵州农业科学*, 2016, 44(8): 94-96.

- [3] 马志国, 甘稳城. RP-HPLC 同时测定沙苻蓉中 3 种苯乙醇苷的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(6): 1084-1087.
- [4] Kirmizibekmez H, Ariburnu E, Masullo M, *et al.* Iridoid, phenylethanoid and flavonoid glycosides from *Sideritis trojana* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 130-136.
- [5] Georgiev M, Alipieva K, Orhan I, *et al.* Antioxidant and cholinesterases inhibitory activities of *Verbascum xanthophoeniceum* Griseb. and its phenylethanoid glycosides [J]. *Food Chem*, 2011, 128(1): 100-105.
- [6] Brownstein K J, Thomas A L, Nguyen H T T, *et al.* Changes in the harpagide, harpagoside, and verbascoside content of field grown *Scrophularia lanceolata* and *Scrophularia marilandica* in response to season and shade [J]. *Metabolites*, 2021, 11(7): 464.
- [7] 程芳, 张杰, 胡加成, 等. 基于网络药理学与动物实验探究桂花醇提取物对慢性脑缺血神经损伤的保护作用及机制 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5233-5243.
- [8] 樊君. 黄芩苷金属配合物及松果菊苷、毛蕊花糖苷的抗肿瘤活性研究 [D]. 阿拉尔: 塔里木大学, 2016.
- [9] 任引刚, 祝松涛. 毛蕊花糖苷对冠心病大鼠炎症及脂代谢的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(2): 131-139.
- [10] 李晓琳, 王芃, 李茂星, 等. 毛蕊花糖苷防晒霜对紫外线辐射诱导大鼠皮肤损伤的保护作用研究 [J]. 中南药学, 2023, 21(3): 594-600.
- [11] Burgos C, Muñoz-Mingarro D, Navarro I, *et al.* Neuroprotective potential of verbascoside isolated from *Acanthus mollis* L. leaves through its enzymatic inhibition and free radical scavenging ability [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1207.
- [12] 邓海峰, 孙纓利, 王兴红, 等. 毛蕊花糖苷对 CUMS 大鼠学习记忆能力及突触可塑性的影响 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(23): 4340-4344.
- [13] 贾伟强, 王兆涛, 徐如祥. 毛蕊花糖苷上调 SHP1 表达抑制 STAT3 磷酸化治疗胶质母细胞瘤的分子机制研究 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2021, 11(5): 285-293.
- [14] Zhang Y Q, Yuan Y, Wu H M, *et al.* Effect of verbascoside on apoptosis and metastasis in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 980-991.
- [15] Seyfi D, Behzad S B, Nabiuni M, *et al.* Verbascoside attenuates rac-1 and HIF-1 α signaling cascade in colorectal cancer cells [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(15): 2149-2155.
- [16] Hei B, Wang J, Wu G Y, *et al.* Verbascoside suppresses the migration and invasion of human glioblastoma cells via targeting c-Met-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4): 1270-1277.
- [17] de la Iglesia N, Konopka G, Lim K L, *et al.* Deregulation of a STAT3-interleukin 8 signaling pathway promotes human glioblastoma cell proliferation and invasiveness [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(23): 5870-5878.
- [18] Zhou L H, Feng Y Y, Jin Y J, *et al.* Verbascoside promotes apoptosis by regulating HIPK2-p53 signaling in human colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 747.
- [19] Ji M M, Sun J, Zhao J. Verbascoside represses malignant phenotypes of esophageal squamous cell carcinoma cells by inhibiting CDC42 via the HMGB1/RAGE axis [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221127429.
- [20] Daneshforouz A, Nazemi S, Gholami O, *et al.* The cytotoxicity and apoptotic effects of verbascoside on breast cancer 4T1 cell line [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 72.
- [21] Mulani S K, Guh J H, Mong K K T. A general synthetic strategy and the anti-proliferation properties on prostate cancer cell lines for natural phenylethanoid glycosides [J]. *Org Biomol Chem*, 2014, 12(18): 2926-2937.
- [22] Lee K W, Kim H J, Lee Y S, *et al.* Acteoside inhibits human promyelocytic HL-60 leukemia cell proliferation via inducing cell cycle arrest at G₀/G₁ phase and differentiation into monocyte [J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(9): 1928-1936.
- [23] Cheimonidi C, Samara P, Polychronopoulos P, *et al.* Selective cytotoxicity of the herbal substance acteoside against tumor cells and its mechanistic insights [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 169-178.
- [24] Hwang T W, Kim D H, Kim D B, *et al.* Synergistic anticancer effect of acteoside and temozolomide-based glioblastoma chemotherapy [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(3): 1478-1486.
- [25] Attia Y M, El-Kersh D M, Wagdy H A, *et al.* Verbascoside: Identification, quantification, and potential sensitization of colorectal cancer cells to 5-FU by targeting PI3K/Akt pathway [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16939.
- [26] Zhang Y Q, Liu B, Wu H M, *et al.* Anti-tumor activity of verbascoside loaded gold nanoparticles [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2014, 10(12): 3638-3646.
- [27] Nam S Y, Kim H M, Jeong H J. Attenuation of IL-32-induced Caspase-1 and nuclear factor- κ B activations by acteoside [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 574-582.
- [28] Song X M, Liao L X, Dong X, *et al.* Inhibitory effects of acteoside on LPS-induced inflammatory response on BV-2 microglial cells [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016,

- 41(13): 2506-2510.
- [29] Lee J Y, Woo E R, Kang K W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97(3): 561-566.
- [30] Qiao Z G, Tang J X, Wu W, *et al.* Acteoside inhibits inflammatory response via JAK/STAT signaling pathway in osteoarthritic rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 264.
- [31] 孟轶男, 王守田. 毛蕊花糖苷对内毒素性休克大鼠脑组织保护作用及对凋亡的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(3): 268-271.
- [32] 董丽敏, 周南, 孙莹杰. 毛蕊花糖苷对内毒素性休克大鼠脑的保护作用 [J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(5): 513-517.
- [33] Hausmann M, Obermeier F, Paper D H, *et al.* *In vivo* treatment with the herbal phenylethanoid acteoside ameliorates intestinal inflammation in dextran sulphate sodium-induced colitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148(2): 373-381.
- [34] Li Y X, Yu H Y, Jin Y, *et al.* Verbascoside alleviates atopic dermatitis-like symptoms in mice via its potent anti-inflammatory effect [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 175(4): 220-230.
- [35] de Moura Sperotto N D, Steffens L, Verissimo R M, *et al.* Wound healing and anti-inflammatory activities induced by a *Plantago australis* hydroethanolic extract standardized in verbascoside [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 178-188.
- [36] Khullar M, Sharma A, Wani A, *et al.* Acteoside ameliorates inflammatory responses through NF κ B pathway in alcohol induced hepatic damage [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 109-117.
- [37] Chang J H, Chuang H C, Hsiao G, *et al.* Acteoside exerts immunomodulatory effects on dendritic cells via aryl hydrocarbon receptor activation and ameliorates Th2-mediated allergic asthma by inducing FoxP3⁺ regulatory T cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108603.
- [38] Valko M, Rhodes C J, Moncol J, *et al.* Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer [J]. *Chem Biol Interact*, 2006, 160(1): 1-40.
- [39] Yang J H, Yan Y, Liu H B, *et al.* Protective effects of acteoside against X-ray-induced damage in human skin fibroblasts [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2301-2306.
- [40] Gao W, Wang Y S, Qu Z Y, *et al.* *Orobancha cernua* loefling attenuates ultraviolet B-mediated photoaging in human dermal fibroblasts [J]. *Photochem Photobiol*, 2018, 94(4): 733-743.
- [41] Kostyuk V A, Potapovich A I, Lulli D, *et al.* Modulation of human keratinocyte responses to solar UV by plant polyphenols as a basis for chemoprevention of non-melanoma skin cancers [J]. *Curr Med Chem*, 2013, 20(7): 869-879.
- [42] Si N, Kanazawa H, Okuyama K, *et al.* Involvement of catechols in acteoside in the activation of promatrix metalloproteinase-2 and membrane type-1-matrix metalloproteinase expression via a phosphatidylinositol-3-kinase pathway in human dermal fibroblasts [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(10): 1530-1536.
- [43] An Z, Qi Y M, Huang D J, *et al.* EGCG inhibits Cd²⁺-induced apoptosis through scavenging ROS rather than chelating Cd²⁺ in HL-7702 cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2014, 24(4): 259-267.
- [44] 武改红, 王雪峰, 王军, 等. 肉苁蓉提取物及其在化妆品中的美白抗衰老机制研究进展 [J]. *日用化学品科学*, 2023, 46(8): 35-38.
- [45] Biasibetti E, Bruni N, Bigliati M, *et al.* Lactoferricin/verbascoside topical emulsion: A possible alternative treatment for atopic dermatitis in dogs [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32(17): 2107-2110.
- [46] Rehman S U, Shah S A, Ali T, *et al.* Anthocyanins reversed D-galactose-induced oxidative stress and neuroinflammation mediated cognitive impairment in adult rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 255-271.
- [47] Chen S, Feng H, Sherchan P, *et al.* Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 115: 64-91.
- [48] 谢良骐, 柴智, 弓强, 等. 毛蕊花糖苷对中枢神经系统的作用及其机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(7): 179-182.
- [49] 王晓蕊, 朱松鑫, 温晓鸣, 等. 多巴胺代谢异常在帕金森病相关病理变化中的作用 [J]. *生理学报*, 2021, 73(1): 89-102.
- [50] Yuan J W, Ren J P, Wang Y, *et al.* Acteoside binds to Caspase-3 and exerts neuroprotection in the rotenone rat model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162696.
- [51] Li M Q, Zhou F, Xu T, *et al.* Acteoside protects against 6-OHDA-induced dopaminergic neuron damage via Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 6-13.
- [52] Aimaiti M, Wumaier A, Aisa Y, *et al.* Acteoside exerts neuroprotection effects in the model of Parkinson's disease via inducing autophagy: Network pharmacology and experimental study [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 903: 174136.

- [53] 林慧敏, 段伟兵, 邵瑞, 等. 毛蕊花糖苷通过激活 PI3K/Akt 通路促进成年小鼠神经干细胞增殖 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(6): 836-840.
- [54] Hardy J, Selkoe D J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics [J]. *Science*, 2002, 297(5580): 353-356.
- [55] Shiao Y J, Su M H, Lin H C, et al. Acteoside and isoacteoside protect amyloid β peptide induced cytotoxicity, cognitive deficit and neurochemical disturbances *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 895.
- [56] Wang H Q, Xu Y X, Yan J, et al. Acteoside protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against beta-amyloid-induced cell injury [J]. *Brain Res*, 2009, 1283: 139-147.
- [57] Kurisu M, Miyamae Y, Murakami K, et al. Inhibition of amyloid β aggregation by acteoside, a phenylethanoid glycoside [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2013, 77(6): 1329-1332.
- [58] 胡航. 毛蕊花糖苷对阿尔茨海默病小鼠神经治疗作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 21-24.
- [59] Meraz-Ríos M A, Toral-Ríos D, Franco-Bocanegra D, et al. Inflammatory process in Alzheimer's disease [J]. *Front Integr Neurosci*, 2013, 7: 59.
- [60] Chen S S, Liu H H, Wang S M, et al. The neuroprotection of verbascoside in Alzheimer's disease mediated through mitigation of neuroinflammation via blocking NF- κ B-p65 signaling [J]. *Nutrients*, 2022, 14(7): 1417.
- [61] van Zee E A. Synapses, spines and kinases in mammalian learning and memory, and the impact of aging [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 50: 77-85.
- [62] 薛冰心, 张邓新, 邱丽颖, 等. 醒脑静对七氟烷麻醉小鼠海马中突触结合蛋白-I 表达的影响与学习记忆相关性 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 162-166.
- [63] 罗洋, 杜华, 杨桂兰, 等. 喀喇昆仑高原官兵皮肤病流行病学调查研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2014, 35(3): 218-220.
- [64] 林娟, 高莉, 霍仕霞, 等. 类叶升麻苷对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2956-2959.
- [65] 谭雪, 高莉, 任佳, 等. 类叶升麻苷对东莨菪碱致小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2812-2818.
- [66] 任佳, 高莉, 谭雪, 等. 类叶升麻苷对脑缺血再灌注大鼠学习记忆能力及炎症因子的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(4): 47-51.
- [67] Amin B, Poureshagh E, Hosseinzadeh H. The effect of verbascoside in neuropathic pain induced by chronic constriction injury in rats [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1): 128-135.
- [68] Kodani A, Kikuchi T, Tohda C. Acteoside improves muscle atrophy and motor function by inducing new myokine secretion in chronic spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(12): 1935-1948.
- [69] Vertuani S, Beghelli E, Scalambra E, et al. Activity and stability studies of verbascoside, a novel antioxidant, in dermo-cosmetic and pharmaceutical topical formulations [J]. *Molecules*, 2011, 16(8): 7068-7080.
- [70] Crivellari I, Vertuani S, Lim Y, et al. ES2 as a novel verbascoside-derived compound in the treatment of cutaneous wound healing [J]. *Cosmetics*, 2018, 5(4): 65.
- [71] Kalantari A, Kósa D, Nemes D, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery systems containing *Plantago lanceolata*-an assessment of their antioxidant and antiinflammatory effects [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1773.
- [72] Cecchi L, Piazzini V, D'Ambrosio M, et al. Formulation of a phenol-rich extract from unripe olives (*Olea europaea* L.) in microemulsion to improve its solubility and intestinal permeability [J]. *Molecules*, 2020, 25(14): 3198.
- [73] Ambrosone L, Guerra G, Cinelli M, et al. Corneal epithelial wound healing promoted by verbascoside-based liposomal eyedrops [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 471642.
- [74] Isacchi B, Bergonzi M C, Iacopi R, et al. Liposomal formulation to increase stability and prolong antineuropathic activity of verbascoside [J]. *Planta Med*, 2017, 83(5): 412-419.
- [75] Sinico C, Caddeo C, Valenti D, et al. Liposomes as carriers for verbascoside: Stability and skin permeation studies [J]. *J Liposome Res*, 2008, 18(1): 83-90.
- [76] Liu Y J, Liu D D, Zhu L, et al. Temperature-dependent structure stability and *in vitro* release of chitosan-coated curcumin liposome [J]. *Food Res Int*, 2015, 74: 97-105.
- [77] Zhou F, Xu T, Zhao Y J, et al. Chitosan-coated liposomes as delivery systems for improving the stability and oral bioavailability of acteoside [J]. *Food Hydrocoll*, 2018, 83: 17-24.
- [78] Šeremet D, Vugrinec K, Petrović P, et al. Formulation and characterization of liposomal encapsulated systems of bioactive ingredients from traditional plant mountain germander (*Teucrium montanum* L.) for the incorporation into coffee drinks [J]. *Food Chem*, 2022, 370: 131257.
- [79] Wisuitiprot V, Ingkaninan K, Chakkavittumrong P, et al. Thermal degradation kinetics and pH-rate profile of verbascoside and stability improvement by solid lipid nanoparticles [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2022, 13(7): 1191-

- 1197.
- [80] Wu L P, Huang W S, Peng K J, *et al.* Enhancing the stability, BBB permeability and neuroprotective activity of verbascoside *in vitro* using lipid nanocapsules in combination with menthol [J]. *Food Chem*, 2023, 414: 135682.
- [81] Xue Y Y, Wang N, Zeng Z, *et al.* Neuroprotective effect of chitosan nanoparticle gene delivery system grafted with acteoside (ACT) in Parkinson's disease models [J]. *J Mater Sci Technol*, 2020, 43: 197-207.
- [82] 武改丽, 霍志鹏, 王玉, 等. pH 对毛蕊花糖苷稳定性影响及降解产物分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(11): 3295-3305.
- [83] Khalaf H A A, Jasim R A, Ibrahim I T. Verbascoside—a review of its antitumor activities [J]. *Pharmacol Pharm*, 2021, 12(6): 109-126.
- [84] Quirantes-Piné R, Herranz-López M, Funes L, *et al.* Phenylpropanoids and their metabolites are the major compounds responsible for blood-cell protection against oxidative stress after administration of *Lippia citriodora* in rats [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(12): 1112-1118.
- [85] Wisuitiprot V, Ingkaninan K, Chakkavittumrong P, *et al.* Effects of *Acanthus ebracteatus* Vahl. extract and verbascoside on human dermal papilla and murine macrophage [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 1491.
- [86] Zhao Y, Wang S J, Pan J, *et al.* Verbascoside: A neuroprotective phenylethanoid glycosides with anti-depressive properties [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155027.
- [87] Sindhwani S, Chan W C W. Nanotechnology for modern medicine: Next step towards clinical translation [J]. *J Intern Med*, 2021, 290(3): 486-498.
- [88] Sim S, Wong N K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review) [J]. *Biomed Rep*, 2021, 14(5): 42.
- [89] Park J X H, Han J. Prediction and identification of biochemical pathway of acteoside from whole genome sequences of *Abeliophyllum Distichum* Nakai, Cultivar Ok Hwang 1ho [J]. *J Converge Inf Technol*, 2020, 10: 76-91.
- [90] Jiang C Y, Li H, Jia X P, *et al.* Fabrication and characterization of poly(*N*-isopropyl acrylamide)-gold nanoshell structures [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(10): 6599-6605.

[责任编辑 赵慧亮]