

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.08.009
文章编号: 1005-8982 (2021) 08-0049-05

综述

山楂酸药理作用及其机制的研究进展*

李宣, 何迎春, 周芳亮

(湖南中医药大学 医学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: 山楂酸是一种五环三萜酸, 存在于枇杷叶、油橄榄和山楂等多种天然植物中, 具有抗肿瘤、降血糖、抗炎、抑制寄生虫等多种生物学活性。该文就山楂酸的药理作用及其机制的研究现状进行综述, 为进一步开发利用山楂酸提供理论基础。

关键词: 山楂酸/山楂属; 药理作用; 抗肿瘤药; 降血糖药

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

Research advances on pharmacological effects and mechanisms of maslinic acid*

Xuan Li, Ying-chun He, Fang-liang Zhou

(Hunan Provincial Key Laboratory for the Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

Abstract: Maslinic acid (MA) is a pentacyclic triterpene acid that is present in numerous dietary plants such as folium eribotryae, olive, hawthorn and so on. It has many biological activities including anti-tumor, hypoglycemic, anti-inflammation and anti-parasitic effects. In order to provide a theoretical basis for the further development and utilization of maslinic acid, this article reviews the research status of the pharmacological effects and mechanisms of maslinic acid.

Keywords: maslinic acid; pharmacological effect; molecular mechanism

山楂酸是一种五环三萜酸, 广泛存在于多种枇杷叶、油橄榄和山楂等天然植物中^[1-3]。近年来研究发现其具有抗肿瘤^[1]、降血糖^[4]、抗炎^[5]、抑制寄生虫^[6]等多种生物学活性, 因此山楂酸可作为潜在的治疗药物。本文就山楂酸的药理作用及其机制的研究现状进行综述, 为进一步研发山楂酸提供理论基础。

1 山楂酸与肿瘤

目前肿瘤的治疗方法主要是放疗、化疗及手

术治疗。但部分晚期高分化患者对放疗的敏感性较差, 而常规化疗药物毒副作用大、易产生耐药性, 使患者的生活质量明显下降。中医药在治疗肿瘤时具有药源丰富、组方灵活、毒副作用小等优势。从传统中药中寻找抗肿瘤活性的成分, 进而研究其作用机制, 已成为当前抗肿瘤药物的研究热点之一。有研究发现山楂酸在结肠癌^[1]、肺癌^[7]等多种肿瘤中具有较好的抗肿瘤活性, 其机制涉及到抑制细胞增殖、阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡及抑制血管生成等。

收稿日期: 2020-10-25

* 基金项目: 湖南省自然科学基金 (No: 2017JJ3246); 湖南中医药大学大学生研究性学习与创新性实验计划项目

[通信作者] 周芳亮, E-mail: 6489032@qq.com; Tel: 13467571307

1.1 结肠癌

早在 2006 年, REYES-ZURITA 等^[1]就证实了山楂酸在人结肠癌细胞系 HT29 和 Caco-2 中发挥抗增殖、促凋亡作用。近年来, 有研究发现, 在人结肠癌细胞 HT29 中, 山楂酸干扰肿瘤细胞的 DNA 完整性, 引起 G0/G1 期细胞周期阻滞, 通过 JNK-Bid 介导的线粒体凋亡途径和 p53 的活化诱导肿瘤凋亡^[2]; 而在 p53 缺陷型 Caco-2 结肠癌细胞中, 山楂酸亦能够快速激活 Caspase-8 和 Caspase-3, 使 Caspase-9 在后期活化而 Bax 蛋白表达水平保持不变^[3,8]。表明山楂酸在不同的结肠癌细胞株中分别通过激活内源性线粒体凋亡途径和外源性凋亡途径来发挥抗肿瘤作用。此外有研究发现, 山楂酸还可以通过诱导 HT29 人结肠癌细胞的骨架发生变化来发挥抗肿瘤作用^[9]。在体内实验中也证实了山楂酸可以通过抑制 Apc^{Min/+} 小鼠肠息肉的形成, 降低 Apc^{Min/+} 小鼠肠道肿瘤的发生^[10]。

1.2 大肠癌

山楂酸通过 AMPK-mTOR 信号通路抑制大肠肿瘤增殖、迁移, 诱导凋亡。在体外, 山楂酸抑制大肠癌细胞的增殖, 使细胞周期停滞, 裂解 Caspase-3、Caspase-9 增多, B 淋巴细胞瘤 -2 (B-cell lymphoma-x1, Bcl-2) 减少。表明山楂酸主要通过内在凋亡途径来抑制细胞增殖。山楂酸可以激活 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 并负向调控结肠癌细胞中的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路, AMPK 抑制剂和敲低 AMPK 可消除山楂酸对大肠癌细胞增殖的抑制作用, 表明 AMPK 可能参与山楂酸诱导的凋亡。在体内, 山楂酸抑制异种移植肿瘤模型中的肿瘤生长, 并且能减少 AOM/DSS 小鼠模型中大肠癌的发生^[11]。此外, 山楂酸可以减少雄性大鼠大肠中的异常隐窝灶和黏液耗竭灶, 并且与之减少有关^[12]。

1.3 胰腺癌

山楂酸在胰腺癌中也表现出了良好的抗肿瘤活性。体外实验表明, 山楂酸可以通过调节 NF- κ B/p65 通路来增强肿瘤坏死因子- α 的抗肿瘤活性, 抑制胰腺癌的增殖和侵袭^[13]。此外, 山楂酸下调 Panc-28 胰腺癌细胞 HSPA8 的表达来降低细胞活性, 诱导肿瘤自噬^[14]。体内实验表明, 山楂酸通过

调节核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 介导的 Survivin 和人 B 淋巴细胞瘤-x1 等抗凋亡蛋白的表达来抑制小鼠异种移植肿瘤模型中的胰腺肿瘤生长^[13]。

1.4 肺癌

山楂酸具有抑制 A549 人肺癌细胞生长的作用。有研究表明其机制可能是通过抑制细胞内的糖原磷酸化酶活性, 促进糖原累积实现^[7]; 山楂酸亦能够通过介导线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡, 降低线粒体 Na⁺-K⁺-ATPase 活性并促进 Bax、Caspase-3 和 Caspase-8 等线粒体凋亡相关 mRNA 的表达^[15-16]; 通过影响低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 信号传导途径来诱导 A549 肺癌细胞凋亡^[15]; 通过抑制 NF- κ B 通路, 下调通路下游 Bcl-2、基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 mRNA 的表达^[16]; 通过增加线粒体促凋亡蛋白的表达和降低细胞凋亡抑制蛋白 1、细胞凋亡抑制蛋白 2、X 连锁凋亡抑制蛋白和 Survivin 的表达来减弱对 Caspases 的抑制作用, 增加 Caspase-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的切割, 诱导细胞凋亡, 与顺铂合用可以增强这一机制^[17]。此外, 山楂酸对正常肺上皮细胞无显著影响, 同时可抑制人肺腺癌细胞 A549、PC9 和 H1299 的增殖和迁移, 抑制由 A549 人肺癌细胞诱导的破骨细胞的分化^[18]。

1.5 其他癌症

山楂酸具有降低肾癌的风险和抗血管生成的作用。在转移性肾细胞癌细胞系中, 山楂酸能够降低增殖细胞核抗原表达, 具有抗增殖和抗集落生成的作用; 在人脐静脉内皮细胞系人脐静脉内皮细胞中, 山楂酸抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 具有抗血管生成的作用^[19]。

山楂酸可以影响 HIF-1 α 通路来抑制 DU145 前列腺癌细胞的迁移、侵袭和黏附。有研究表明, 山楂酸通过抑制 Akt 和细胞外调节蛋白激酶的活化来降低 HIF-1 α 转录和核酸水平, 从而抑制其下游的 uPAR、E-钙粘蛋白、VEGF 和基质金属蛋白酶表达和分泌^[20]。

柳军等^[21]研究发现, 山楂酸抑制人早幼粒白血病细胞 HL60 的增殖, 不影响乳酸脱氢酶含量、硝基四唑氮蓝阳性细胞率, 表明山楂酸可能通过诱

导 HL60 细胞分化,来抑制肿瘤细胞增殖。

山楂酸可以通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路来抑制膀胱癌细胞增长,促进细胞凋亡。在体外,山楂酸可以抑制膀胱癌细胞存活,诱导细胞凋亡,用抑制剂 SB203580 抑制 p38MAPK 的激活可以降低细胞凋亡率。在体内,山楂酸可抑制裸鼠膀胱癌异种移植物的生长^[22]。

山楂酸通过下调 NF- κ B 及其下游基因产物的表达来增强胆囊癌细胞 GBC 中吉西他滨的抗肿瘤活性作用。在体外,山楂酸可增强吉西他滨诱导的细胞凋亡,增强吉西他滨抑制细胞转移和侵袭的作用,下调 NF- κ B 从而调节基因产物的能力;在体内,山楂酸和吉西他滨可协同抑制裸鼠胆囊癌异种移植物的生长,下调 NF- κ B 调节的基因产物细胞周期蛋白 D1、Bcl-2、Bax、MMP-2 和 MMP-9 的表达^[23]。

山楂酸可以抑制乳头状瘤的发展,其抗肿瘤机制与降低表皮厚度、抑制肿瘤炎症和促进肿瘤关键表皮信号有关^[24]。

山楂酸通过抑制 IL-6/JAK/STAT3 信号级联来抑制胃癌细胞 MKN28 的增殖。有研究发现,山楂酸能够抑制 IL-6 的表达,诱导 JAK 和 STAT3 磷酸化,并下调 STAT3 介导的蛋白 Bad、Bcl-2 和 Bax 的表达^[25]。

山楂酸可能通过抑制 p38MAPK 的信号转导从而抑制贲门癌的生长。在体外,山楂酸降低贲门癌细胞活力,诱导 p38MAPK 活化,改变线粒体膜电位,激活 Caspase 级联,用抑制剂 SB203580 抑制 p38MAPK 的信号转导可以降低细胞凋亡率;在体内,山楂酸抑制裸鼠贲门癌异种移植物的生长。有研究表明,山楂酸可能通过抑制 p38MAPK 的信号转导从而抑制贲门癌的生长^[26]。

2 降血糖

山楂酸在降血糖方面得到了广泛的研究。山楂酸作为降血糖药物具有以下优点:①天然无毒的,副作用少;②治疗各种糖尿病的并发症,如糖尿病所致的凝血功能障碍^[27]、糖尿病心肌病^[28]等。糖原磷酸化酶催化糖原的磷酸解作用,在糖原的分解中发挥重要作用。山楂酸最早是作为一类糖原磷酸化的抑制剂来发挥降血糖的作用^[29]。

山楂酸除了通过抑制 GPα 活性来控制血糖外,还可以影响其他靶点来控制血糖。对于链脲霉素诱导的糖尿病,山楂酸是通过降低所有组织中的丙二醇并增加肝脏和肾脏中超氧化物歧化酶和 GPx 的活性,减少肾脏葡萄糖的重吸收,改善肝脏和肾脏功能来共同实现的^[30]。LIU 等^[4]研究发现,山楂酸除了通过抑制 HepG2 细胞中的 GPα 活性和 mRNA 表达来增加 HepG2 细胞中的累积糖原外,还可以通过刺激 HepG2 细胞中的 IRβ 酪氨酸自磷酸化和提高 Akt 和 GSK3β 的磷酸化水平来调节血糖,表明其可能通过涉及 GP 和 Akt 的多种信号途径对糖原代谢发挥调节作用。

3 抗炎

炎症是指机体对炎症因子刺激所发生的以防御为主的病理过程。抗炎药物可以通过消除炎症因子而减轻对机体的损害。山楂酸的抗炎能力得到了广泛的关注。FUKUMITSU 等^[5]从体内和体外两方面证实了山楂酸的抗炎作用。在体外,研究了山楂酸对 RAW 264.7 细胞炎症活动的基因和蛋白质表达的影响,该研究发现山楂酸抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 易位至细胞核、I κ B- 的磷酸化、TNF- α 的产生并减少炎症相关基因的转录。在体内,山楂酸缓解了角叉菜胶诱导的小鼠炎症和胶原抗体诱导的关节炎,并影响炎症介质 mRNA 的表达。此外,有研究表明,对于轻度膝关节疼痛的中老年志愿者,山楂酸通过减轻体重来达到减轻疼痛、抗炎和改善生活质量的作用^[31]。YAP 等^[32]观察了山楂酸与炎症靶点 hGIIA-sPLA2 相互作用,结果表明,山楂酸直接与 hGIIAs-PLA2 相互作用,并通过与结合阻止酶催化反应的钙结合和界面结合位点来抑制 hGIIAs-PLA2 的酶活性,山楂酸也抑制 hGIIA-sPLA2 诱导的 THP-1 细胞分化和迁移,从而发挥抗炎作用。LI 等^[33]研究了山楂酸对高葡萄糖诱导的人主动脉内皮细胞内皮功能受损的影响及其机制。该研究表明,山楂酸改善高葡萄糖诱导的人主动脉内皮细胞内皮功能的受损,其机制可能是山楂酸通过降低活性氧水平,抑制炎症细胞因子的表达,促进胰岛素介导的 IRS-1/PI3K/Akt/eNOS 信号通路,抑制高糖诱导的细胞凋亡率来实现的。

4 抑制寄生虫

山楂酸可以阻断寄生虫进入细胞，引起滑动运动和超微结构的改变，并发现其作用靶点是寄生虫蛋白酶^[6]。山楂酸可能代表一类新的抗疟疾化合物。在体外，山楂酸在多个恶性疟原虫的红细胞内阶段表现出抗疟疾活性，引起环状体-滋养体阶段生长周期停滞^[6]；在体内，山楂酸可以将约氏疟原虫感染ICR小鼠的存活率从20%增加至80%，在用相同致死株再次攻击后未显示疟疾症状或可检测的寄生虫血症，表明山楂酸可能代表一类新的抗疟疾化合物，对寄生有抑制作用，且该作用增加了小鼠产生有效的天然和/或获得性免疫应答的机会^[34]。山楂酸对阿米巴寄生虫有抑制作用。SIFAOUI等^[35]从橄榄叶中提取并鉴定了化合物对棘阿米巴滋养体阶段的活性，研究表明山楂酸对滋养体的增殖有明显的活性，可以用于治疗寄生虫感染的潜在治疗药物。MARTIN-NAVARRO等^[36]研究证实了山楂酸和咖啡因两种药物对阿米巴虫的滋养体和囊肿阶段均有活性，并通过程序性细胞死亡发挥其抗阿米巴效应。

5 总结与展望

山楂酸对人体有着很高的安全性和广泛的生物学活性，存在于多种天然植物中，取材广泛、廉价易得且毒副作用小。此外，山楂酸可以通过诱导肿瘤细胞自噬来达到抗肿瘤的作用，为山楂酸抗肿瘤的研究提供了新思路。但是目前关于山楂酸诱导肿瘤细胞自噬的效应和机制研究较少，仍有较大的研究空间。此外，由于山楂酸的体外实验较少，其确切作用机制仍未完全阐明，药理活性仍有待开发，还需进一步对山楂酸的药理活性及其机制进行深入研究。

参考文献：

[1] REYES-ZURITA F J, CENTELLES J J, LUPIANEZ J A, et al. (2 α , 3 β)-2, 3-dihydroxyolean-12-en-28-oic acid, a new natural triterpene from *Olea europaea*, induces caspase dependent apoptosis selectively in colon adenocarcinoma cells[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(27): 6302-6310.

[2] REYES-ZURITA F J, PACHON-PENA G, LIZARRAGA D, et al. The natural triterpene maslinic acid induces apoptosis in HT29 colon cancer cells by a JNK-p53-dependent mechanism[J]. *BMC*

Cancer, 2011, 11: 154.

[3] REYES-ZURITA F J, RUFINO-PALOMARES E E, MEDINA P P, et al. Antitumour activity on extrinsic apoptotic targets of the triterpenoid maslinic acid in p53-deficient Caco-2 adenocarcinoma cells[J]. *Biochimie*, 2013, 95(11): 2157-2167.

[4] LIU J, WANG X, CHEN Y P, et al. Maslinic acid modulates glycogen metabolism by enhancing the insulin signaling pathway and inhibiting glycogen phosphorylase[J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(4): 259-265.

[5] FUKUMITSU S, VILLAREAL M O, FUJITSUKA T, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis effects of pentacyclic triterpenoids maslinic acid through NF- κ B inactivation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(2): 399-409.

[6] de PABLOS L M, GONZALEZ G, RODRIGUES R, et al. Action of a pentacyclic triterpenoid, maslinic acid, against *Toxoplasma gondii*[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(5): 831-834.

[7] 柳军, 王雪, 罗丹, 等. 五环三萜抑制A549细胞生长与促进糖原累积作用的相关性研究[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(23): 2350-2353.

[8] REYES-ZURITA F J, RUFINO-PALOMARES E E, GARCIA-SALGUERO L, et al. Maslinic acid, a natural triterpene, induces a death receptor-mediated apoptotic mechanism in caco-2 p53-deficient colon adenocarcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): DOI: org/10.1371/journal.pone.0146178.

[9] RUFINO-PALOMARES E E, REYES-ZURITA F J, GARCIA-SALGUERO L, et al. Maslinic acid, a triterpenic anti-tumoural agent, interferes with cytoskeleton protein expression in HT29 human colon-cancer cells[J]. *J Proteomics*, 2013, 83: 15-25.

[10] SANCHEZ-TENA S, REYES-ZURITA F J, DIAZ-MORALLI S, et al. Maslinic acid-enriched diet decreases intestinal tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice through transcriptomic and metabolomic reprogramming[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): DOI: 10.1371/journal.pone.0059392.

[11] WEI Q, ZHANG B, LI P, et al. Maslinic acid inhibits colon tumorigenesis by the AMPK-mTOR signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(15): 4259-4272.

[12] JUAN M E, LOZANO-MENA G, SANCHEZ-GONZALEZ M, et al. Reduction of preneoplastic lesions induced by 1, 2-dimethylhydrazine in rat colon by maslinic acid, a pentacyclic triterpene from *olea europaea* l[J]. *Molecules*, 2019, 24(7): DOI: 10.3390/molecules24071266.

[13] LI C, YANG Z, ZHAI C, et al. Maslinic acid potentiates the anti-tumor activity of tumor necrosis factor alpha by inhibiting NF- κ B signaling pathway[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 73.

[14] TIAN Y, XU H, FAROOQ A A, et al. Maslinic acid induces autophagy by down-regulating HSPA8 in pancreatic cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(7): 1320-1331.

[15] HSIA T C, LIU W H, QIU W W, et al. Maslinic acid induces mitochondrial apoptosis and suppresses HIF-1 α expression in A549 lung cancer cells under normoxic and hypoxic conditions[J].

- Molecules, 2014, 19(12): 19892-19906.
- [16] BAI X, ZHANG Y, JIANG H, et al. Effects of maslinic acid on the proliferation and apoptosis of A549 lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 117-122.
- [17] 白雪, 彭扬, 李慧, 等. 山楂酸与顺铂合用对肺癌 A549 细胞增殖、凋亡的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 373-377.
- [18] 王霆, 杨兴海, 韩帅, 等. 山楂酸对人肺癌细胞增殖与迁移及其诱导破骨细胞分化的调控作用机制研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2015, 4(9): 706-712.
- [19] THAKOR P, SONG W, SUBRAMANIAN RB, et al. Maslinic acid inhibits proliferation of renal cell carcinoma cell lines and suppresses angiogenesis of endothelial cells[J]. J Kidney Cancer VHL, 2017, 4(1): 16-24.
- [20] PARK S Y, NHO C W, KWON D Y, et al. Maslinic acid inhibits the metastatic capacity of DU145 human prostate cancer cells: possible mediation via hypoxia-inducible factor-1 α signalling[J]. Br J Nutr, 2013, 109(2): 210-222.
- [21] 柳军, 于东升, 尚靖, 等. 山楂酸、科罗素酸及其衍生物抑制 HL-60 细胞增殖和诱导其分化的研究[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1): 9-11.
- [22] ZHANG S, DING D, ZHANG X, et al. Maslinic acid induced apoptosis in bladder cancer cells through activating p38 MAPK signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 392(1/2): 281-287.
- [23] YU Y, WANG J, XIA N, et al. Maslinic acid potentiates the antitumor activities of gemcitabine in vitro and in vivo by inhibiting NF- κ B-mediated survival signaling pathways in human gallbladder cancer cells[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1683-1690.
- [24] CHO J, RHO O, JUNCO J, et al. Effect of combined treatment with ursolic acid and resveratrol on skin tumor promotion by 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(9): 817-825.
- [25] WANG D, TANG S, ZHANG Q. Maslinic acid suppresses the growth of human gastric cells by inducing apoptosis via inhibition of the interleukin-6 mediated Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 13(6): 4875-4881.
- [26] CHANG T, LI X, CHEN X, et al. Maslinic acid activates mitochondria-dependent apoptotic pathway in cardiac carcinoma[J]. Clin Invest Med, 2014, 37(4): E217-E224.
- [27] HUNG Y C, YANG H T, YIN M C. Asiatic acid and maslinic acid protected heart via anti-glycative and anti-coagulatory activities in diabetic mice[J]. Food Funct, 2015, 6(9): 2967-2974.
- [28] WEN X, SUN H, LIU J, et al. Pentacyclic triterpenes. Part 1: the first examples of naturally occurring pentacyclic triterpenes as a new class of inhibitors of glycogen phosphorylases[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15(22): 4944-4948.
- [29] 邹勇, 赵小奎, 孙玉梅, 等. 山楂酸减少高糖介导的心肌细胞损伤和凋亡及其机制[J]. 心脏杂志, 2017, 29(3): 276-280.
- [30] MKHWANAZI B N, SERUMULA M R, MYBURG R B, et al. Antioxidant effects of maslinic acid in livers, hearts and kidneys of streptozotocin-induced diabetic rats: effects on kidney function[J]. Ren Fail, 2014, 36(3): 419-431.
- [31] FUKUMITSU S, VILLAREAL M O, AIDA K, et al. Maslinic acid in olive fruit alleviates mild knee joint pain and improves quality of life by promoting weight loss in the elderly[J]. J Clin Biochem Nutr, 2016, 59(3): 220-225.
- [32] YAP W H, AHMED N, LIM Y M. Inhibition of human group iia-secreted phospholipase A2 and THP-1 monocyte recruitment by maslinic acid[J]. Lipids, 2016, 51(10): 1153-1159.
- [33] LI F, LI Q, SHI X, et al. Maslinic acid inhibits impairment of endothelial functions induced by high glucose in HAEC cells through improving insulin signaling and oxidative stress[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 904-913.
- [34] MONERIZ C, MARIN-GARCIA P, BAUTISTA J M, et al. Parasitostatic effect of maslinic acid. II. Survival increase and immune protection in lethal Plasmodium yoelii-infected mice[J]. Malar J, 2011, 10: 103.
- [35] SIFAOU I, LOPEZ-ARENCEBIA A, TICONA JC, et al. Bioassay guided isolation and identification of anti-Acanthamoeba compounds from Tunisian olive leaf extracts[J]. Exp Parasitol, 2014, 145: S111-S114.
- [36] MARTIN-NAVARRO C M, LOPEZ-ARENCEBIA A, SIFAOU I, et al. Amoebicidal activity of caffeine and maslinic acid by the induction of programmed cell death in acanthamoeba[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(6): DOI: 10.1128/AAC.02660-16.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李宣, 何迎春, 周芳亮. 山楂酸药理作用及其机制的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(8): 49-53.

Cite this article as: LI X, HE Y C, ZHOU F L. Research advances on pharmacological effects and mechanisms of maslinic acid[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(8): 49-53.