

# 熊果酸的提取工艺、生物活性及作用机制研究进展

肖淼<sup>1</sup>, 吴梦颖<sup>1</sup>, 刘凯会<sup>2</sup>, 程鑫颖<sup>2</sup>, 赵文<sup>1\*</sup>, 周良付<sup>1\*</sup>

(1. 河北农业大学食品科技学院, 保定 071001; 2. 河北晨光检测技术服务有限公司, 邯郸 057250)

**摘要:** 熊果酸是一种存在于水果、蔬菜和中草药等天然植物中的五环三萜类化合物, 具有多种生物学效应, 在食品、药品和化妆品开发方面具有广阔的应用前景。熊果酸结构复杂, 难以通过化学手段合成, 从天然植物中提取分离是获取熊果酸的主要途径。本文概述了熊果酸的传统和新型提取工艺, 总结了熊果酸在抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保护肝脏和心脏、改善糖脂代谢紊乱等方面的生物活性和作用机制, 并对熊果酸未来研究方向进行展望, 以期为后续熊果酸的生物活性和作用机制研究, 为其在食品与医药领域的开发应用提供理论依据。

**关键词:** 熊果酸; 提取工艺; 生物活性; 作用机制

## Research progress on extraction technology, biological activity and mechanism of ursolic acid

XIAO Miao<sup>1</sup>, WU Meng-Ying<sup>1</sup>, LIU Kai-Hui<sup>2</sup>, CHENG Xin-Ying<sup>2</sup>,  
ZHAO Wen<sup>1\*</sup>, ZHOU Liang-Fu<sup>1\*</sup>

(1. College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, China;  
2. Hebei Chengguang Detection Technology Service Co., Ltd., Handan 057250, China)

**ABSTRACT:** Ursolic acid is a pentacyclic triterpenoid compound found in natural plants such as fruits, vegetables and Chinese herbal medicines. It has a variety of biological effects and has broad application prospects in food, medicine and cosmetics. Ursolic acid is difficult to be synthesized by chemical means because of its complex structure. The main way to obtain ursolic acid is to extract and isolate it from natural plants. According to the extraction technology of ursolic acid, this paper firstly summarized the traditional extraction methods, such as solvent extraction and soxhlet extraction, and the new extraction methods in recent years, including ultrasonic assisted extraction, microwave assisted extraction, and subcritical/supercritical fluid extraction. This paper summarized the traditional extraction methods and new extraction methods of ursolic acid in recent years and the biological activity and mechanism of ursolic acid in antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, liver and heart protection, and improvement of glucose and lipid metabolism disorders, and prospected the future research direction of ursolic acid, which is expected to provide a theoretical basis for the subsequent research on the biological activity and mechanism of ursolic acid, as well as the development and application in the field of food and medicine.

**KEY WORDS:** ursolic acid; extraction technology; biological activity; mechanism

**基金项目:** 河北省自然科学基金生物农业联合基金培育项目(C2022204246)、河北省省属高等学校基本科研业务费研究项目(KY2022011)

**Fund:** Supported by the Biological Agriculture Joint Fund Cultivation Project of Natural Science Foundation of Hebei Province (C2022204246), and the Basic Scientific Research Expenses Research Project of Hebei Provincial Colleges and Universities (KY2022011)

\*通信作者: 赵文, 博士, 教授, 主要研究方向为食品功能因子的营养评价及作用机制。E-mail: zwgyf1964@163.com

周良付, 博士, 副教授, 主要研究方向为天然活性物质与人体健康。E-mail: zhoulf202201@163.com

\*Corresponding author: ZHAO Wen, Ph.D, Professor, College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, China. E-mail: zwgyf1964@163.com

ZHOU Liang-Fu, Ph.D, Associate Professor, College of Food Science and Technology, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, China. E-mail: zhoulf202201@163.com

## 0 引言

熊果酸(ursolic acid, UA), 又名乌索酸, 分子式为 $C_{30}H_{48}O_3$ , 是一种五环三萜类化合物(图1)。熊果酸以游离酸的形式或者作为三萜皂苷的苷元存在于迷迭香、枇杷、苹果和山楂等天然植物中。熊果酸是具有10个手性中心的复杂化合物, 通过化学手段合成较难实现, 目前从天然植物中提取分离是获取熊果酸的主要途径<sup>[1]</sup>。熊果酸具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保护肝脏和心脏、改善糖脂代谢紊乱等多种生物学效应, 被广泛应用于食品、化妆品和药品中。本文通过分析国内外相关研究文献, 概括和对比近年来熊果酸的提取工艺方法及其优缺点, 同时对熊果酸生物活性及作用机制的研究进展进行总结, 为熊果酸的高值化和规模化利用提供科学依据。

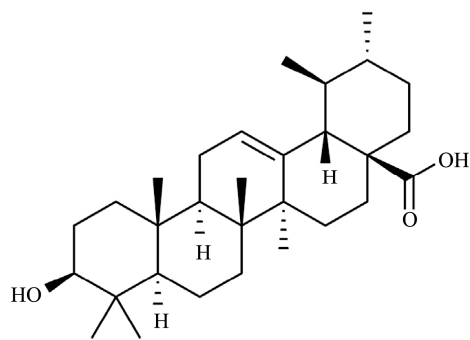


图1 熊果酸的化学结构式  
Fig.1 Chemical structure of ursolic acid

## 1 熊果酸提取工艺

### 1.1 传统提取技术

#### 1.1.1 溶剂浸提法

熊果酸纯品为白色晶体, 易溶于甲醇、乙醇、丁醇, 微溶于乙醚、氯仿, 不溶于水和石油醚。在溶剂浸提法提取熊果酸过程中, 目前主要使用乙醇作为提取溶剂。在提取过程中, 溶剂种类、料液比、提取时间、提取温度和提取次数等是影响熊果酸产量和提取速率的主要因素<sup>[2]</sup>。相比于直接溶剂浸提, 热回流溶剂浸提通过将提取溶剂蒸馏冷凝后, 重新回流浸提原料, 不仅可以减少溶剂的使用, 还可以提高提取效率<sup>[3-4]</sup>。溶剂提取法具有操作简便、成本较低、稳定性好等特点, 但溶剂提取法提取率低、耗时长。目前通过与其他辅助提取方法相结合, 如超声和微波等辅助提取技术, 可以获得更为高效的提取工艺。

#### 1.1.2 索氏提取法

索氏提取法是一种连续提取方法, 利用溶剂的回流和虹吸原理, 使得固体物质可以连续不断地被提取溶剂提取。近年来, 利用索氏提取法提取熊果酸研究较少。KAUR

等<sup>[5]</sup>利用索氏提取法提取獐牙菜中的熊果酸, 对比甲醇、50%乙醇和乙酸乙酯3种不同溶剂的提取率发现, 50%乙醇作为提取溶剂时, 熊果酸的得率最高(3.14%)。另有研究发现, 利用浸提法、回流法、索氏提取法和超声波辅助提取法等4种方法提取马缨丹叶中的熊果酸, 在使用同样提取溶剂的条件下, 索氏提取法提取熊果酸的得率最高, 相比于乙醇、丙酮和氯仿3种溶剂, 使用甲醇作为提取溶剂时, 提取率可以达到16.39%<sup>[6]</sup>。索氏提取法相比于普通的溶剂浸提法节省了提取时间和溶剂用量, 整个提取过程自动化程度高, 提取效率较高, 但该方法耗费时间长, 且提取产物中的杂质较多。通过改变提取溶剂的种类可以一定程度上解决提取产物中杂质过多的问题。GRABOWSKA等<sup>[7]</sup>研究发现, 利用甲醇和二氯甲烷作为提取溶剂时, 熊果酸的提取量基本一致, 但使用二氯甲烷得到的产物中熊果酸的含量显著高于使用甲醇作为提取溶剂时的含量。

### 1.2 新型提取技术

#### 1.2.1 超声波辅助提取法

目前应用于提取工艺中的超声波频率范围为20~100 kHz。超声设备产生的机械波在作用于液体体系时, 其空化效应产生的剪切力、高速射流和冲击波能够破碎细胞, 促进植物中活性成分溶出, 机械效应和热效应则可以加速活性成分在提取溶剂中的溶解<sup>[8]</sup>。超声波辅助提取法作为一种高效环保的方法, 在熊果酸提取工艺研究中得到了广泛应用和报道。表1列举了近年来利用超声波辅助提取天然植物中熊果酸的相关研究, 分析可知, 在采用超声波辅助提取时, 提取溶剂、料液比、提取时间、提取温度和超声功率等因素均会影响最终产物的得率, 提取溶剂主要是采用不同浓度的乙醇, 料液比为1:20~1:80 (g:mL)。屈亮亮等<sup>[6]</sup>采用超声辅助提取迷迭香中迷迭香酸、鼠尾草酸和熊果酸, 通过正交试验优化得出各因素对提取率的影响大小为: 乙醇浓度>超声时间>料液比, 最佳工艺参数为乙醇浓度100%、料液比1:20 (g:mL)、超声时间30 min, 该条件下3种物质总得率为6.15%。相比于传统的有机溶剂, 低共熔溶剂由于其价廉环保, 可生物降解等特点, 在天然产物提取等方面得到了广泛的研究<sup>[17-18]</sup>。LI等<sup>[9]</sup>使用疏水低共熔溶剂薄荷醇/麝香草酚作为提取溶剂提取苹果皮中的熊果酸, 在超声辅助条件下, 熊果酸的提取量可以达到36.2  $\mu\text{g/mL}$ , 是使用乙醇作为提取溶剂时提取量的9倍。相比传统的溶剂提取法, 超声波辅助提取法是一种绿色经济可行替代方案。超声波辅助提取不仅可以增加提取率, 缩短提取时间, 也可以减少提取溶剂的使用量、能源的消耗以及单元操作步骤。超声辅助提取的高效性与其能量释放密切相关, 超声与溶剂的相互作用不仅可以提高能量的利用效率, 还可以降低因溶剂升温引起的能量浪费。因此, 在提取过程中, 需要进一步研究超声在不同提取溶剂中的能量释放能力, 提高能量的利用效率和产物的提取效率。

表 1 超声辅助提取熊果酸  
Table 1 Ultrasound-assisted extraction of ursolic acid

原料种类	最佳提取工艺						参考文献
	提取溶剂	料液比(g:mL)	提取时间/min	提取温度/°C	超声功率/W	提取量	
苹果皮	薄荷醇/麝香草酚	1:16.5	32	49	100	36.2 μg/mL	[9]
山茱萸	50%乙醇	1:25	25	40	225	13.16 mg/g	[10]
山黄皮果	60%乙醇	1:27	60	—	234	5.15 mg/g	[11]
刺五加果	81%乙醇	1:20	50	50	370	31.02 mg/g	[12]
泡桐叶	90%乙醇	1:20	40	65	350	74.2 mg/g	[13]
宣木瓜	95%乙醇	1:20	3.8	—	440	4.03 mg/g	[14]
白花蛇舌草	90%乙醇	1:80	30	—	120	2.11 mg/g	[15]

注: —表示文献中未涉及, 下同。

### 1.2.2 微波辅助提取法

微波是波谱范围在 300 MHz~300 GHz 的电磁波。微波设备产生的高频电磁波使细胞内的分子相互振荡碰撞, 分子碰撞产生的热量和压力会使细胞破裂, 有利于细胞中活性成分的溶出; 此外, 微波的振荡作用也会使活性成分加速溶解到提取溶剂中<sup>[19]</sup>。由表 2 可知, 微波提取过程中提取溶剂主要是采用不同浓度的乙醇, 料液比为 1:20~1:31 (g:mL), 提取时间较短, 均在 15 min 以内。在微波处理过程中, 会产生大量的热量, 热敏性物质可能会变性失活。而熊果酸的熔点为 292°C, 具有较高的热稳定性, 温度的升高会加速熊果酸的溶出。BACHTLER 等<sup>[24]</sup>研究表明, 微波辅助提取可以显著提高艾纳香树皮中熊果酸的提取率。在利用微波辅助提取女贞子中熊果酸的过程中, 发现乙醇浓度、微波功率、液料比和提取时间对熊果酸提取量的影响是极显著的, 其影响程度依次为乙醇浓度>提取时间>微波功率>料液比, 最佳工艺条件下的熊果酸提取量为 4.653 mg/g<sup>[20]</sup>。微波具有穿透力强, 提取效率高、时间短、溶剂用量少等优点, 可获得高的提取速度和效率及较高的产物质量, 但微波提取过程中, 由于非极性的提取溶剂难以被加热, 限制了微波辅助提取技术的应用。此外, 相较于传统的提取设备, 微波辅助提取设备较为昂贵且难以操作, 这也进一步限制了其在工业化生产中的应用。近年来, 将微波辅助提取技术与其他技术结合起来, 如微波-超声辅助提取、真空-微波

辅助提取等技术, 克服了单一萃取技术的局限性, 逐渐引起了人们的广泛关注。

### 1.2.3 亚临界/超临界流体萃取法

亚临界萃取法是通过改变温度和压力, 利用处于亚临界状态的态提取溶剂, 提取生物活性物质的提取方法。亚临界水萃取技术具有环保、能耗低和效率高等优点, 具有工业化应用的潜力。XIAO 等<sup>[25]</sup>利用响应面法优化了亚临界水萃取白花蛇舌草中熊果酸的工艺条件, 结果表明, 熊果酸的得率主要取决于液固比, 物料粒径和提取温度也对产物得率具有显著的影响。此外, 通过对比超声辅助提取和微波辅助提取等技术, 亚临界水萃取技术不仅萃取效率高, 还可以减少有机溶剂的使用。超临界流体萃取是利用处于临界温度和临界压力以上、介于气体和液体之间的超临界流体作为萃取溶剂的新技术, 其中 CO<sub>2</sub> 由于其化学惰性、无毒及具有较低的临界温度和临界压力等性质, 是最理想的超临界流体。ORDOÑEZ-QUINTANA 等<sup>[26]</sup>利用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取法提取苹果渣中熊果酸, 发现提取溶剂中助溶剂乙醇的浓度、苹果渣的粒径和提取温度对熊果酸得率的影响最为显著, 在助溶剂比例 25%、粒径大于 250 μm 和温度 60°C 条件下, 熊果酸的得率最高。YANG 等<sup>[27-28]</sup>通过对比不同提取方法提取天然植物中的熊果酸和齐墩果酸, 指出与传统的热回流提取、超声辅助提取和超临界 CO<sub>2</sub> 萃取相比, 超声辅助超临界 CO<sub>2</sub> 提取是一种产率更高、时间

表 2 微波辅助提取熊果酸  
Table 2 Microwave-assisted extraction of ursolic acid

原料种类	最佳提取工艺						参考文献
	提取溶剂	料液比(g:mL)	提取时间	提取温度/°C	微波功率/W	提取量/(mg/g)	
女贞子	88%乙醇	1:23	166 s	—	480	4.653	[20]
枇杷叶	100%乙醇	1:20	11.5 min	75	500	27.84	[21]
苹果渣	82%乙醇	1:31	118 s	—	—	82.57	[22]
柿蒂	70%乙醇	1:28	6.5 min	—	700	18.4	[23]

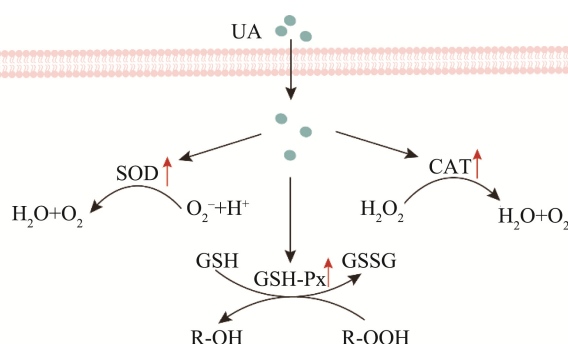
更短的绿色提取方法。在应用亚临界水萃取技术过程中,较高的提取温度可能会破坏热敏性物质,同时提取产物中水分难以去除,需要增加额外的操作工序。由于  $\text{CO}_2$  是非极性的萃取溶剂,只能溶解非极性或弱极性的化合物,限制了超临界  $\text{CO}_2$  萃取技术的应用。此外,相比于其他提取技术,亚临界/超临界流体萃取设备昂贵、操作复杂,生产成本较高也限制了该技术在生产中的应用。目前,亚临界/超临界流体萃取法多被应用于挥发油、多酚、黄酮和色素类物质的提取,利用该方法提取天然植物中的熊果酸还有待更深入的研究。

## 2 熊果酸的生物活性及作用机制

### 2.1 抗氧化

细胞在代谢过程中会产生过氧化氢 (hydrogen peroxide,  $\text{H}_2\text{O}_2$ )、羟自由基 (hydroxyl radical,  $\cdot\text{OH}$ ) 和超氧阴离子自由基 (superoxide anion,  $\cdot\text{O}_2^-$ ) 等活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基,细胞内的谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化系统可以消除代谢产生的 ROS,使细胞处于氧化还原稳态中<sup>[29]</sup>。人体许多疾病的发生发展与细胞内的 ROS 水平密切相关,过量的 ROS 则会破坏细胞内的脂质、蛋白质和 DNA 等生物大分子,对细胞和组织造成不可逆的损伤,熊果酸的多种生物学活性和其抗氧化作用密切相关。HABTEMARIAM<sup>[30]</sup> 研究认为由于熊果酸等三萜类化合物通常缺少与自由基清除和金属离子螯合的酚类结构部分,不具备直接清除 ROS 作用,其体内抗氧化机制可能是通过上调机体抗氧化防御系统来实现的 (图 2)。经口灌胃熊果酸后,熊果酸可以使小鼠肝组织和肾组织的抗氧化系统中 SOD、CAT、和 GSH-Px 等酶的活力显著提高,进而提高机体的抗氧化能力<sup>[31]</sup>。研究发现,熊果酸通过提高肝脏组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 等酶的活性,可以显著减轻四氯化碳、酒精和对乙酰氨基等诱导的氧化损伤<sup>[32-34]</sup>。临床试验结果也表明,熊果酸改善药物性肝损伤可能与肝脏组织中 SOD 等酶的活性升高有关<sup>[35]</sup>。氧化应激水平的升高是诱发糖尿病及其并发症的重要原因,熊果酸可以显著提高糖尿病小鼠肝脏组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 等酶的活性,发挥其抗氧化功能;通过增强心肌组织内 SOD 酶的活性,熊果酸也可以减轻糖尿病大鼠心肌组织的氧化应激水平<sup>[36-37]</sup>。总体而言,熊果酸具有较大的抗氧化潜力。在体外可有效清除 DPPH 自由基和  $\cdot\text{OH}$  等,具有较强的抗氧化能力;在体内,则可以增强抗氧化酶的活性,提高机体的抗氧化能力。虽然目前的研究表明熊果酸可以增强抗氧化酶的活性,但其增强抗氧化酶活性的机制并不明晰,相关机制可能涉及对调控核因子 E2 相关因子-2 (nuclear factor

erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 内源性抗氧化通路的调控,未来仍需开展更深入的研究,明确熊果酸调节抗氧化酶活性的机制。



注: GSH: 还原型谷胱甘肽, glutathione; GSSG: 氧化型谷胱甘肽, oxidized glutathione; R-OH: 有机氧化物; R-OOH: 有机过氧化物。

图2 熊果酸的体内抗氧化机制

Fig.2 Antioxidant mechanism of ursolic acid *in vivo*

### 2.2 抗炎

炎症是机体在刺激下产生的适应性反应,巨噬细胞通过释放炎症相关的细胞因子可以保护机体免受病原体入侵、清除受损细胞和修复受损组织,而过量的炎症因子则会导致炎症反应加剧,引起慢性疾病或对机体造成严重损伤。炎症反应主要的分子靶点包括促炎因子 [肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12)、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等]、抗炎因子 [白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等] 和受体蛋白丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子  $\kappa\text{B}$  (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa\text{B}$ ) 等。熊果酸可以通过多条通路抑制促炎细胞因子的表达,进而减轻炎症反应,缓解相关疾病的症状。史颖颖等<sup>[38]</sup> 研究指出,熊果酸可能通过抑制 ROS 产生和 NLRP3 炎症小体的激活,下调脂多糖诱导的人髓系白血病单核细胞源巨噬细胞中炎症因子 IL- $1\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,来发挥免疫调节的作用。在变应性鼻炎小鼠模型中,熊果酸可能通过抑制 MAPK 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化,降低血清中 IL-17 (interleukin-17, IL-17)、IL-33 (interleukin-33, IL-33) 及 TNF- $\alpha$  水平,从而发挥抗炎活性<sup>[39]</sup>。另外,在胶原诱导性大鼠关节炎模型中,熊果酸能通过减少促炎因子 IL-17A、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$  的 mRNA 表达,增加抗炎因子 IL-10、TGF- $\beta$  的 mRNA 表达,缓解大鼠关节炎<sup>[40]</sup>。综上,熊果酸通过调节 NF- $\kappa\text{B}$  和 MAPK 信号通路,减少促炎因子的分泌,提高抗炎因子的表达等途径发挥抗炎效应 (图 3)。多种

疾病的发生和发展与机体的炎症反应密切相关, 如类风湿关节炎、动脉粥样硬化、神经退行性疾病、心脏缺血再灌注损伤和脂肪性肝炎等, 熊果酸对炎症性疾病的改善情况有待后续进一步的研究。同时, 未来需要深入探究熊果酸如何通过调节 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路及在不同炎症性疾病中抗炎分子机制, 以便将熊果酸作为天然抗炎成分应用于临床治疗。

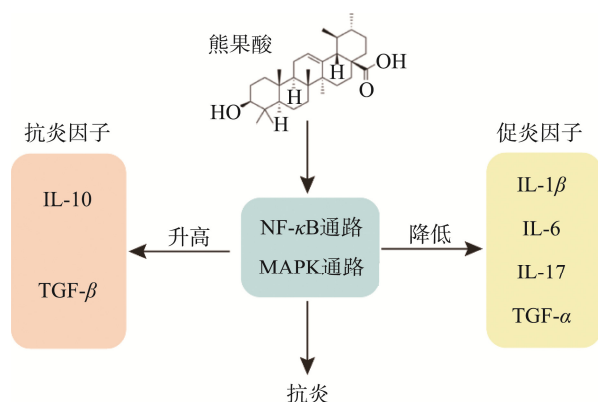


图3 熊果酸的抗炎机制

Fig.3 Anti-inflammatory mechanism of ursolic acid

### 2.3 抗肿瘤

五环三萜类化合物是中草药的有效成分之一, 具有优良的药理活性。熊果酸作为一种重要的五环三萜类化合物, 对多种肿瘤细胞的生长均具有抑制作用, 在抗肿瘤治

疗中的作用具有重要的临床价值<sup>[41]</sup>。由表 3 可知, 熊果酸通过调控多条信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡、焦亡和自噬, 调节机体免疫, 抑制肿瘤细胞增殖, 发挥抗肿瘤作用。熊果酸通过调控 Akt/FoxO 通路, 下调 p-Akt 表达, 上调 p-FoxO3a 的表达, 将细胞周期阻滞于 G0/G1 期, 抑制细胞增殖, 促进人结直肠癌细胞凋亡<sup>[53]</sup>。Hedgehog 信号通路的异常激活与结直肠癌的发生和发展密切相关。研究发现, 熊果酸通过抑制 Hedgehog 信号激活, 诱导结直肠癌细胞凋亡或者自噬, 抑制细胞生长<sup>[42-43]</sup>。熊果酸还可以调控机体的免疫力, 通过提高血液中 TNF- $\alpha$ 、IL-12 等抗肿瘤因子的浓度, 提高机体免疫力, 抑制移植瘤的生长, 进而改善荷瘤小鼠的生存状况<sup>[48]</sup>。另外, 熊果酸调节机体免疫力可能与肠道微生态有关<sup>[49]</sup>, 其通过调节肠道微生态, 丰富肠道菌群多样性, 进而提高机体免疫力, 抑制小鼠肿瘤生长。铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化物累积诱发的细胞程序性死亡, 是一种新型的细胞死亡模式<sup>[54]</sup>。LI 等<sup>[50]</sup>研究发现, 索拉非尼(sorafenib)联合熊果酸具有显著的协同抗肿瘤活性, 可以引起细胞内脂质活性氧的急剧积累, 诱导肿瘤细胞发生选择性凋亡性死亡和铁死亡。尽管目前在细胞和动物实验中观察到熊果酸对多种肿瘤细胞的生长具有抑制效应, 但针对人体临床研究的证据有限, 熊果酸能否影响人体癌症的发生发展, 需要进一步的研究和探索。此外, 肿瘤的治疗需要多手段、多靶点联合干预, 未来深入研究熊果酸与现有抗肿瘤药物的联合使用, 是推动熊果酸临床应用的重要方向。

表 3 熊果酸抗肿瘤活性研究

Table 3 Study on the anti-tumor activity of ursolic acid

动物/细胞模型	熊果酸剂量	作用机制	参考文献
人结直肠癌细胞SW480	20 $\mu$ mol/L	抑制Hedgehog通路的激活, 促进细胞凋亡。	[42]
人结直肠癌细胞HCT116	20 $\mu$ mol/L	抑制Hedgehog通路的激活, 诱导细胞自噬。	[43]
人肝癌细胞SMMC-7721	50 $\mu$ mol/L	激活NLRP3/Caspase-1通路, 上调Caspase-1和NLRP3蛋白的表达, 促进细胞焦亡。	[44]
人非小细胞肺癌细胞A549和H460	20 $\mu$ mol/L	抑制EGFR/JAK2/STAT3信号通路, 降低MMP2和PD-L1的表达, 促进细胞凋亡。	[45]
人胃癌细胞MGC-803	40 $\mu$ mol/L	调控PI3K/AKT/mTOR通路, 促进细胞凋亡。	[46]
人乳腺癌细胞MCF-7	20 $\mu$ mol/L	调控AMPK/STAT-3/COX-2通路, 抑制细胞的生长和增殖。	[47]
H <sub>22</sub> 肝癌荷瘤小鼠	300 mg/(kg·d)	诱导细胞免疫, 提高机体免疫力, 抑制肝癌细胞外基质降解以及新生血管的形成。	[48]
SCG-7901胃癌荷瘤小鼠	40 mg/(kg·d)	调节肠道菌群多样性, 提高机体免疫功能。	[49]
HCT116结直肠癌荷瘤小鼠	Sorafenib 25 mg/kg联合UA 200 mg/kg, 每隔1天1次	引起细胞内脂质活性氧的积累, 诱导肿瘤细胞发生选择性凋亡性死亡和铁死亡。	[50]
SW620结直肠癌荷瘤小鼠	60 mg/(kg·d)	抑制Wnt/ $\beta$ -Catenin通路级联反应, 阻滞细胞周期, 诱导细胞凋亡。	[51]
U87MG胶质母细胞瘤荷瘤小鼠	UA纳米颗粒20 mg/kg, 每隔1天1次	诱导细胞自噬和凋亡, 抑制肿瘤的生长。	[52]

## 2.4 保护肝脏

肝脏是人体内最主要的代谢器官,在胆固醇代谢、药物代谢和解毒等方面起着关键性作用,酒精、高脂饮食、滥用药物和病毒感染等都会诱导肝损伤。基于熊果酸的抗氧化、抗炎等生物活性,熊果酸通过增强机体抗氧化系统和减轻炎症反应等途径,有效减轻酒精、高脂饮食、药物对肝脏造成的损伤。乔靖怡等<sup>[33]</sup>的研究表明,在小鼠急性酒精性肝损伤模型中,熊果酸可以降低血清中谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平,降低肝脏组织中的脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量和炎症因子 TNF- $\alpha$  的表达,提高肝脏组织中 SOD 的活性和 GSH 的含量,熊果酸可能是通过抑制氧化应激,减轻脂质过氧化和炎症反应,对小鼠急性酒精性肝损伤起到保护作用。机体通过多种机制调控氧化应激水平和炎症反应。研究发现,熊果酸通过调节 AMP 活化蛋白激酶/乙酰辅酶 A 羧化酶(AMP-activated protein kinase, AMPK/acetyl CoA carboxylase, ACC, AMPK/ACC)通路激活自噬,可以显著减轻酒精引起的氧化应激和炎症反应,进而减轻酒精诱导的肝损伤和肝细胞脂肪变性<sup>[55]</sup>。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是参与免疫反应的一类重要蛋白质分子,熊果酸通过调控 TLR4 信号通路,减少炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  的释放,减轻酒精引起的炎症反应,改善酒精性肝损伤<sup>[56]</sup>。肝脏是第一个暴露与肠道微生物及其代谢产物的器官,熊果酸可以调节肠道菌群和改善酒精诱导的肠道功能障碍,调控肠-肝轴,抑制 TLR4 通路的激活,改善酒精引起的肝损伤<sup>[57]</sup>。贾逸林等<sup>[58]</sup>的研究认为熊果酸是通过抑制 FOXO4 蛋白发生磷酸化,减少促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的释放来改善酒精诱导的大鼠小肠黏膜屏障损伤,进而发挥肝脏保护作用。肝法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)参与调控胆汁酸的合成,可以调节炎症反应和免疫应答<sup>[59]</sup>。熊果酸通过上调 FXR 的表达,维持胆汁酸稳态,调节脂质代谢,减轻炎症反应,进而改善酒精诱导的肝脏损伤<sup>[60]</sup>。在研究熊果酸对非酒精性肝损伤作用的过程中,熊果酸通过抑制 NOX/NLRP3 炎症小体通路,减少炎症因子的释放,调节肠道菌群,进而减轻四氯化碳诱导的肝纤维化和肝损伤<sup>[61-62]</sup>。综上,大量研究表明熊果酸对多种因素引起的肝损伤具有显著的保护作用,其机制与抗氧化和减轻炎症反应密切相关。肝脏和肠道在功能和代谢物上具有双向关系,目前,微生物-肠-肝脏轴是研究肝损伤发生和发展的新思路。熊果酸通过塑造肠道菌群组成、调节宿主代谢,进而影响肝损伤的发生和进展,有待后续进一步研究揭示。

## 2.5 保护心脏

心肌损伤是绝大多数心血管疾病的成因之一,各种原因引起的心肌细胞的损伤都会破坏心肌细胞的正常功能,

从而引起一系列的疾病。氧化损伤和炎症因子导致的过度炎症反应是引起心肌损伤的重要原因。王绮雯等<sup>[63]</sup>利用 H9C2 大鼠心肌细胞研究发现,熊果酸不仅可以通过提高 SOD 活力降低氧化应激水平,还可以促进细胞自噬,减轻氧化应激损伤。体内试验结果也表明,熊果酸通过提高心肌组织中抗氧化酶 SOD 和 CAT 的活力,降低炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,抑制氧化应激损伤和炎症反应,进而对急性心肌缺血再灌注损伤的大鼠心脏功能起到保护作用<sup>[64]</sup>。研究表明,熊果酸预处理可以抑制心肌细胞凋亡,改善急性心肌梗死大鼠的心脏功能和心肌细胞的病变,这可能与熊果酸激活 AMPK 信号通路相关<sup>[65-66]</sup>。目前有关熊果酸保护心脏的研究相对较少,其作用机制也集中于抗氧化和减轻炎症反应等方面。近年来的研究表明,细胞焦亡、细胞铁死亡等新型细胞死亡方式在心肌损伤过程中也发挥着重要的调控作用,同时,氧化应激和炎症反应也与细胞焦亡和细胞铁死亡密切相关。因此,未来深入研究熊果酸对不同细胞死亡方式的影响,对阐明熊果酸保护心脏的作用机制具有重要的意义。

## 2.6 改善糖脂代谢紊乱

糖脂代谢紊乱是引起糖尿病、高脂血症及代谢相关疾病等很多慢性疾病的病因之一。熊果酸作为一种天然的三萜羧酸化合物具有改善糖脂代谢紊乱的作用。MA 等<sup>[67]</sup>利用非靶向代谢组学分析和分子对接等技术研究发现,羧基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 1 (hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A synthetase 1, HMGCS1)是熊果酸主要的靶蛋白,熊果酸的代谢产物通过与 HMGCS1 结合,抑制 HMGCS1 的催化活性,减少胆固醇的合成,缓解高脂饮食诱导高胆固醇血症。高脂饮食会导致体内脂肪细胞增多,使机体对胰岛素的敏感性降低,研究发现,熊果酸通过促进脂肪组织分泌阑尾素,驱动白色脂肪米色化,降低肥胖小鼠的体重,改善小鼠的代谢状态,提高其糖耐量和胰岛素敏感性<sup>[68]</sup>。此外,熊果酸还可以降低空腹血糖水平,延缓胰岛  $\beta$  细胞的破坏,调节肠道菌群稳态和免疫功能,改善 1 型糖尿病大鼠模型的症状和病理特征<sup>[69]</sup>。高血糖会使晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的产生增多,导致氧化应激反应,引发各种糖尿病并发症。HYUN 等<sup>[70]</sup>研究表明,熊果酸通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路和 LKB1/AMPK/FOXO3 通路发挥抗氧化和抗炎效应,进而对 AGEs 诱导的氧化应激和炎症反应起到保护作用。研究发现,与标准抗糖尿病药物二甲双胍相比,熊果酸对 AGEs 受体具有更强的结合亲和力,可以显著抑制 AGEs 的产生,降低血浆和肾脏中 AGEs 的水平,对糖尿病并发症具有潜在的治疗作用<sup>[71]</sup>。肾功能和心血管损伤是最为常见的糖尿病并发症。利用人主动脉内皮细胞的体外研究表明,熊果酸通过抑制内质网应激和炎症反应,对高糖高脂

诱导的细胞凋亡起到保护作用<sup>[72]</sup>。PORDANJANI 等<sup>[73]</sup>认为, 口服熊果酸结合运动训练降低机体氧化应激水平, 可以改善高脂饮食或链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病引起的血管老化。在改善糖尿病肾病方面, 熊果酸通过维持肾脏组织中 SOD 的活性, 抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等炎症因子表达, 发挥保护肾脏的作用<sup>[74]</sup>。综上, 熊果酸主要通过调节脂质代谢、减轻氧化应激和炎症反应等途径发挥改善糖脂代谢紊乱的作用。糖脂代谢紊乱的分子机制与胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应、肠道菌群失调等多种途径密切相关, 熊果酸通过多途径实现对机体的综合调控可能是其改善糖脂代谢紊乱的重要作用机制。此外, 饮食干预是改善糖脂代谢紊乱的有效手段, 进一步研究熊果酸的改善糖脂代谢紊乱的作用机制, 也为未来开发富含熊果酸的功能性食品提供了理论依据。

### 3 总结与展望

熊果酸广泛存在于水果、蔬菜和中草药等多种天然植物中, 具有抗氧化、调节免疫和保护肝脏多种生物学效应。随着提取技术的进步和对其活性作用机制的深入研究, 其在食品和药品等领域中应用前景得以拓展。目前, 熊果酸的应用开发仍面临着诸多问题, 制约着其进一步的应用与推广。第一, 在熊果酸的提取工艺上, 仍然以溶剂浸提等传统提取方法为主, 工业化生产过程面临着提取工艺不够高效、产品中杂质含量过高等问题。第二, 由于实验室研究过程的不确定性, 导致相关提取工艺研究的结论无参考意义, 也使得超声辅助提取等新型提取技术难以推广应用; 此外, 新兴提取技术, 如低共熔溶剂提取的相关研究仍然匮乏。第三, 在研究熊果酸的作用效应及机制方面, 多将其生物活性归因于抗氧化和抗炎, 然而对于熊果酸如何产生抗氧化和抗炎的具体机制仍不甚明晰。第四, 缺乏生物效应整体性评价, 部分研究仅从分子或细胞层面分析了熊果酸的作用效应及机制, 整体性的研究结论依然不够明确, 使得熊果酸的药效存在争议。因此, 针对上述问题, 未来进一步的研究方向是将实验室条件下建立稳定高效的提取纯化工艺扩展到工业化生产过程中; 着眼于新兴提取技术的研究, 研究其在熊果酸提取方面的应用价值; 在分子、细胞和动物水平解析熊果酸的不同生物活性, 阐明地其发挥生物学效应的作用机制, 系统性地评价熊果酸的应用效果, 为熊果酸的开发应用起到重要推动作用。

#### 参考文献

- [1] LIU HR, AHMAD N, LV B, *et al.* Advances in production and structural derivatization of the promising molecule ursolic acid [J]. *Biotechnol J*, 2021, 16(11): e2000657.
- [2] 张海全, 钟晓坤, 黄勤英, 等. 响应面法优化苦丁茶熊果酸提取工艺及其抑菌活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(11): 1978–1985.
- [3] ZHANG HQ, ZHONG XK, HUANG QY, *et al.* Optimization of extraction of ursolic acid from *Ilex kudingcha* C.J. Tseng by response surface methodology and its antibacterial activity [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2018, 30(11): 1978–1985.
- [4] WÓJCIAK-KOSIOR M, SOWA I, KOCJAN R, *et al.* Effect of different extraction techniques on quantification of oleanolic and ursolic acid in *Lamii albi flos* [J]. *Ind Crops Prod*, 2013, 44: 373–377.
- [5] 冯白茹, 莫颖华, 王景芬, 等. 凉粉草中熊果酸和齐墩果酸的提取工艺研究[J]. *药学研究*, 2018, 37(9): 503–505, 510.
- [6] FENG BR, MO YH, WANG JF, *et al.* Study on the extraction of ursolic acid and oleanic acid from *Mesona chinensis* Benth [J]. *J Pharm Res*, 2018, 37(9): 503–505, 510.
- [7] KAUR P, GUPTA RC, DEY A, *et al.* Simultaneous quantification of oleanolic acid, ursolic acid, betulinic acid and lupeol in different populations of five *Swertia* species by using HPTLC-densitometry: Comparison of different extraction methods and solvent selection [J]. *Ind Crop Prod*, 2019, 130: 537–546.
- [8] JAMAL M, AMIR M, ALI Z, *et al.* A comparative study for the extraction methods and solvent selection for isolation, quantitative estimation and validation of ursolic acid in the leaves of *Lantana camara* by HPTLC method [J]. *Futur J Pharm Sci*, 2018, 4(2): 229–233.
- [9] GRABOWSKA K, ZMUDZKI P, WROBEL-BIEDRAWA D, *et al.* Simultaneous quantification of ursolic and oleanolic acids in *Glechoma hederacea* and *Glechoma hirsuta* by UPLC/MS/MS [J]. *Planta Med*, 2021, 87(4): 305–313.
- [10] KUMAR K, SRIVASTAV S, SHARANAGAT VS. Ultrasound assisted extraction (UAE) of bioactive compounds from fruit and vegetable processing by-products: A review [J]. *Ultrason Sonochem*, 2021, 70: 105325.
- [11] LI HY, LIU YG, GUO SY, *et al.* Extraction of ursolic acid from apple peel with hydrophobic deep eutectic solvents: Comparison between response surface methodology and artificial neural networks [J]. *Foods*, 2023, 12(2): 310.
- [12] 张立攀, 赵梦瑶, 周莉, 等. 超声辅助提取山茱萸熊果酸工艺优化及其抗氧化和抑菌性[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(11): 181–187.
- [13] ZHANG LP, ZHAO MY, ZHOU L, *et al.* Optimization of ultrasonic-assisted extraction technology of ursolic acid from *Cornus officinalis* and its antioxidant and antibacterial activities [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2020, 41(11): 181–187.
- [14] 王冬梅, 黄振勇, 梁晓君, 等. 超声波细胞破碎法辅助提取山黄皮果熊果酸的工艺优化[J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(9): 80–87.
- [15] WANG DM, HUANG ZY, LIANG XJ, *et al.* Optimization of ursolic acid extraction from *Clausena excavata* by ultrasonic cell disruption [J]. *Food Res Dev*, 2022, 43(9): 80–87.
- [16] 佟潇禹, 薛蓓, 刘振东, 等. 刺五加果中齐墩果酸、熊果酸的提取工艺优化[J]. *生物技术*, 2020, 30(5): 481–488, 510.
- [17] TONG XY, XUE B, LIU ZD, *et al.* Optimization of the extraction process of two triterpene acids from *Acanthopanax senticosus* fruit [J]. *Biotechnology*, 2020, 30(5): 481–488, 510.

- [13] 陈静, 董家新, 赵丰丽. 超声辅助提取泡桐叶熊果酸工艺研究[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(9): 190–192, 199.  
CHEN J, DONG JX, ZHAO FL. Ultrasonic-assisted extraction of ursolic acid from *Paulownia tomentosa* leaves [J]. J Anhui Agric Sci, 2020, 48(9): 190–192, 199.
- [14] 罗小芳, 郭乙颖, 胡柳, 等. 响应面法优化云南宣木瓜齐墩果酸和熊果酸的提取工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2018, 39(17): 31–36.  
LUO XF, GUO YY, HU L, et al. Optimization of extraction technology of oleanolic acid and ursolic acid from Yunnan *Chaenomeles speciosa* by response surface methodology [J]. Food Res Dev, 2018, 39(17): 31–36.
- [15] 李雅婷, 盛云杰. 基于正交设计优化白花蛇舌草提取工艺及含量测定[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(20): 137–140.  
LI YT, SHENG YJ. Optimization of extraction technology and content determination of *Hedyotis diffusa* Willd with orthogonal design [J]. Chin Med Mod Dist Edu China, 2022, 20(20): 137–140.
- [16] 屈亮亮, 段凯莉, 吴延妮, 等. 迷迭香中迷迭香酸、鼠尾草酸和熊果酸的联合提取[J]. 食品工业科技, 2019, 40(9): 208–212.  
QU LL, DUAN KL, WU YN, et al. Extraction process of rosmarinic, carnosic and ursolic acids from rosemary [J]. Sci Technol Food Ind, 2019, 40(9): 208–212.
- [17] LING JKU, HADINOTO K. Deep eutectic solvent as green solvent in extraction of biological macromolecules: A review [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3381.
- [18] 陈培云, 徐唐芸, 鲁东昊, 等. 低共熔溶剂在食品样品前处理中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(6): 2320–2325.  
CHEN PY, XU TY, LU DH, et al. Application of deep eutectic solvents in preparation of food sample [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(6): 2320–2325.
- [19] DAUD NM, PUTRA NR, JAMALUDIN R, et al. Valorisation of plant seed as natural bioactive compounds by various extraction methods: A review [J]. Trends Food Sci Technol, 2022, 119: 201–214.
- [20] 盛玮, 滕井通, 段永波, 等. 响应面法优化微波辅助提取女贞子中熊果酸工艺[J]. 食品工业科技, 2019, 40(22): 169–174.  
SHENG W, TEANG JT, DUAN YB, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of ursolic acid from *Ligustrum lucidum* ait using response surface methodology [J]. Sci Technol Food Ind, 2019, 40(22): 169–174.
- [21] 黄百祺, 黎朝旭, 林海敬, 等. 响应面法优化微波辅助提取枇杷叶熊果酸和齐墩果酸工艺[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(4): 120–128.  
HUANG BQ, LI CX, LIN HX, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of ursolic acid and oleanolic acid from *eriobotryae folium* by response surface method [J]. China Food Addit, 2022, 33(4): 120–128.
- [22] 张文舰. 寒富苹果渣中熊果酸提取及生物活性研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2020.  
ZHANG WJ. Study on the extraction and biological activity of ursolic acid from Hanfu apple pomace [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2020.
- [23] 郑丹丹, 李福帅, 张超, 等. 柿蒂中齐墩果酸、熊果酸微波辅助提取工艺的优化[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2296–2302.  
ZHENG DD, LI FS, ZHANG C, et al. Optimization of microwave-assisted extraction process for oleanolic acid and ursolic acid from *Kaki calyx* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(10): 2296–2302.
- [24] BACHTLER S, BART HJ. Increase the yield of bioactive compounds from elder bark and annatto seeds using ultrasound and microwave assisted extraction technologies [J]. Food Bioprod Process, 2021, 125: 1–13.
- [25] XIAO SZ, XI XJ, TANG F, et al. Subcritical water extraction of ursolic acid from *Hedyotis diffusa* [J]. Appl Sci-Basel, 2017, 7(2): 187–200.
- [26] ORDOÑEZ-QUINTANA E, SALMERON I, CHAVEZ-FLORES D, et al. Supercritical and subcritical extraction of ursolic acid and polyphenols from apple pomace: Effect of variables on composition and antioxidant capacity [J]. J Food Process Pres, 2020, 44(1): e14296.
- [27] YANG YC, WANG CS, WEI MC. A green approach for the extraction and characterization of oridonin and ursolic and oleanolic acids from *Rabdosia rubescens* and its kinetic behavior [J]. Food Chem, 2020, 319: 126582.
- [28] YANG YC, WANG CS, WEI MC. Validation of a greener procedure for the extraction of triterpenic acids from *Hedyotis corymbosa* [J]. Microchem J, 2021, 165: 106062.
- [29] 张红玉, 李会珍, 张天伟, 等. 抗氧化肽作用机制研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(12): 3981–3988.  
ZHANG HY, LI HZ, ZHANG TW, et al. Research progress on the mechanism of antioxidant peptides [J]. J Food Saf Qual, 2022, 13(12): 3981–3988.
- [30] HABTEMARIAM S. Antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of neuroprotection by ursolic acid: Addressing brain injury, cerebral ischemia, cognition deficit, anxiety, and depression [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8512048.
- [31] 霍明洋, 何嘉宇, 谭振宇, 等. 经口灌胃熊果酸对小鼠结肠、肝和肾组织抗氧化能力的影响[J]. 中国兽医杂志, 2022, 58(1): 75–80.  
HUO MY, HE JY, TAN ZY, et al. Effect of intragastric administration of ursolic acid on antioxidant capacities of colon, liver and kidney in mice [J]. Chin J Vet Med, 2022, 58(1): 75–80.
- [32] 渠雅. 熊果酸对对乙酰氨基酚诱导的肝损伤中的保护作用及机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.  
QU Y. Protective effect and mechanism of ursolic acid on APAP-induced liver injury in mice [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2022.
- [33] 乔靖怡, 臧云彩, 苗艳艳, 等. 熊果酸对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用及机制[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 14–17.  
QIAO JY, ZANG YC, MIAO YY, et al. Protective effects and mechanisms of ursolic acid on acute alcohol-induced liver injury in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2017, 33(4): 14–17.
- [34] MA JQ, DING J, ZHANG L, et al. Protective effects of ursolic acid in an experimental model of liver fibrosis through Nrf2/ARE pathway [J]. Clin Res Hepatol Gas, 2015, 39(2): 188–197.
- [35] 张梦军, 孙克峰, 李振翻, 等. 熊果酸口服治疗药物性肝损伤临床效果观察及机制探讨[J]. 山东医药, 2019, 59(7): 77–79.  
ZHANG MJ, SUN KF, LI ZH, et al. Clinical effect observation and mechanism discussion of oral administration of ursolic acid in the treatment of drug-induced liver injury [J]. Shandong Med J, 2019, 59(7):



- 77–79.
- [36] WANG XT, GONG Y, ZHOU B, *et al.* Ursolic acid ameliorates oxidative stress, inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1461–1467.
- [37] ALKREATHY HM, AHMAD A. Catharanthus roseus combined with ursolic acid attenuates streptozotocin-induced diabetes through insulin secretion and glycogen storage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8565760.
- [38] 史颖颖, 冯金梅, 黄丽霞, 等. 熊果酸对脂多糖诱导的人髓系白血病单核细胞来源巨噬细胞炎症因子的调节作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13): 1663–1667.
- SHI YY, FENG JM, HUANG LX, *et al.* Regulation of ursolic acid on lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in human myeloid leukemia mononuclear cells derived macrophages [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37(13): 1663–1667.
- [39] 房相娟, 关素贞, 刘永刚, 等. 熊果酸通过 MAPK/ERK 信号通路对变应性鼻炎小鼠炎症反应的影响[J]. *新中医*, 2023, 55(5): 1–6.
- FANG XJ, GUAN SZ, LIU YG, *et al.* Ursolic acid attenuate inflammatory response in Allergic Rhinitis mice through MAPK/ERK signaling pathway [J]. *New J Tradit Chin Med*, 2023, 55(5): 1–6.
- [40] 鲜瑶瑶, 周俭, 曾光, 等. 熊果酸对胶原诱导性关节炎大鼠关节炎相关因子 mRNA 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(6): 689–692.
- XIAN YY, ZHOU J, ZENG G, *et al.* Effects of ursolic acid on mRNA expression of joint inflammation-related factors in collagen-induced arthritis rats [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2019, 39(6): 689–692.
- [41] PANDA SS, THANGARAJU M, LOKESHWAR BL. Ursolic acid analogs as potential therapeutics for cancer [J]. *Molecules*, 2022, 27(24): 8981–9010.
- [42] 张梦, 何曼, 孙强, 等. 基于 Hedgehog 信号通路的熊果酸诱导结直肠癌 SW480 细胞凋亡的机制研究[J]. *中草药*, 2021, 52(8): 2365–2373.
- ZHANG M, HE M, SUN Q, *et al.* Mechanism study on ursolic acid induced apoptosis of colorectal cancer SW480 cells based on Hedgehog signaling pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(8): 2365–2373.
- [43] 何曼, 张梦, 孙强, 等. 熊果酸通过 hedgehog 信号通路调控结直肠癌细胞 HCT116 自噬的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1217–1223.
- HE M, ZHANG M, SUN Q, *et al.* Mechanism of ursolic acid in regulating colorectal cancer cell HCT116 autophagy through hedgehog signaling pathway [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(5): 1217–1223.
- [44] 杨晨, 黄峰, 晁旭, 等. 熊果酸对肝癌 SMMC-7721 细胞焦亡作用及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(4): 101–107.
- YANG C, HUANG F, CHAO X, *et al.* Effect and mechanism of ursolic acid on pyroptosis of hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2022, 38(4): 101–107.
- [45] KANG DY, SP N, LEE JM, *et al.* Antitumor effects of ursolic acid through mediating the inhibition of STAT3/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer cells [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 297–315.
- [46] 陈伟妍, 刘春英. 熊果酸对胃癌细胞株 MGC-803 凋亡和自噬的调控及其作用机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(6): 638–643.
- CHEN WY, LIU CY. Ursolic acid regulates apoptosis and autophagy of gastric cancer cell line MGC-803 and its mechanism [J]. *Chin J Cancer Biother*, 2019, 26(6): 638–643.
- [47] 李龙龙, 刘琪, 张光强, 等. 熊果酸对乳腺癌 MCF-7 细胞生长抑制作用机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9): 692–697.
- LI LL, LIU Q, ZHANG GQ, *et al.* Effects of ursolic acid on breast cancer *in vitro* and its mechanism [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2020, 27(9): 692–697.
- [48] 张男男, 侯瑞丽, 李可欣, 等. 沙棘熊果酸对 H<sub>22</sub> 荷瘤小鼠抑制活性及其机制的探讨[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(10): 6–12.
- ZHANG NN, HOU RL, LI KX, *et al.* Antitumor activity and mechanism of ursolic acid extracted from *Hippophae rhamnoides* L. on H<sub>22</sub> tumor bearing mice [J]. *Food Res Dev*, 2019, 40(10): 6–12.
- [49] 张毅, 鲁峰刚, 宋平辉, 等. 熊果酸对 SCG-7901 胃癌荷瘤小鼠肿瘤的抑制作用及肠道菌群的影响[J]. *解剖学研究*, 2021, 43(3): 199–205.
- ZHANG Y, LU FG, SONG PH, *et al.* Effect of ursolic acid on tumor inhibition and intestinal flora of mice transplanted with SCG-7901 tumor cells [J]. *Anat Res*, 2021, 43(3): 199–205.
- [50] LI H, YU Y, LIU Y, *et al.* Ursolic acid enhances the antitumor effects of sorafenib associated with Mcl-1-related apoptosis and SLC7A11-dependent ferroptosis in human cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 182: 10306.
- [51] ZHAO H, TANG S, TAO Q, *et al.* Ursolic acid suppresses colorectal cancer by down-regulation of Wnt/beta-catenin signaling pathway activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(9): 3981–3993.
- [52] LI Y, ZHAO L, ZHAO Q, *et al.* Ursolic acid nanoparticles for glioblastoma therapy [J]. *Nanomedicine*, 2023, 50: 102684.
- [53] 郑巧, 陈念芝, 章刚, 等. 基于 Akt/FoxO 信号通路探讨熊果酸对结直肠癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023: 29(17): 109–115.
- ZHENG Q, CHEN NZ, ZHANG G, *et al.* Effect of ursolic acid on proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells based on Akt-FoxO signaling pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2023: 29(17): 109–115.
- [54] LEI G, ZHUANG L, GAN BY. Targeting ferroptosis as a vulnerability in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(7): 381–396.
- [55] MA Y, DING QC, QIAN QY, *et al.* AMPK-regulated autophagy contributes to ursolic acid supplementation-alleviated hepatic steatosis and liver injury in chronic alcohol-fed mice [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(1): 907–914.
- [56] 杨冬晗, 贾逸林, 张文龙, 等. 基于 TLR4 信号通路探讨熊果酸改善大鼠酒精性肝损伤的作用机制[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(6): 1099–1102, 1127.
- YANG DH, JIA YL, ZHANG WL, *et al.* Exploring the mechanism of ursolic acid in ameliorating alcoholic liver injury in rats based on TLR4 signaling pathway [J]. *Mod Prev Med*, 2021, 48(6): 1099–1102, 1127.
- [57] YAN X, REN XY, LIU XY, *et al.* Dietary ursolic acid prevents alcohol-induced liver injury via gut-liver axis homeostasis modulation:

- The key role of microbiome manipulation [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(25): 7074–7083.
- [58] 贾逸林, 杨冬晗, 李可欣, 等. 熊果酸对酒精诱导的大鼠小肠黏膜屏障损伤的保护作用[J]. *中国食品学报*, 2021, 21(8): 128–135.  
JIA YL, YANG DH, LI KX, *et al.* Protective effect of ursolic acid on intestinal mucosal barrier injury in alcohol-induced rats [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2021, 21(8): 128–135.
- [59] SONNE DP. Mechanisms in endocrinology: FXR signalling: A novel target in metabolic diseases [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(5): R193–R205.
- [60] 孙悦, 张文龙, 李楠, 等. 沙棘熊果酸对酒精性肝损伤大鼠肝 FXR 信号通路的影响[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(5): 363–370.  
SUN Y, ZHANG WL, LI N, *et al.* Effect of ursolic acid extracted from *Hippophae rhamnoides* L. on FXR signaling pathway in liver of rats with alcoholic liver injury [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2023, 44(5): 363–370.
- [61] NIE Y, LIU Q, ZHANG W, *et al.* Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): :1972746.
- [62] WAN YP, ZHANG W, HUANG CK, *et al.* Ursolic acid alleviates Kupffer cells pyroptosis in liver fibrosis by the NOX2/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109321.
- [63] 王绮雯, 陈志健, 张旺发, 等. 熊果酸通过促进自噬保护 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的 H9C2 大鼠心肌细胞氧化应激损伤[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(11): 1615–1621.  
WANG QW, CHEN ZJ, ZHANG WF, *et al.* Ursolic acid protects H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced myocardial oxidative stress by promoting autophagy [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2021, 32(11): 1615–1621.
- [64] 谢剑琳, 吕君楠, 胡洁, 等. 熊果酸预处理对急性心肌梗死再灌注损伤的保护作用[J]. *中医学报*, 2021, 36(2): 371–376.  
XIE JL, LV JN, HU J, *et al.* Protective effect of ursolic acid pretreatment on acute myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Chin Med*, 2021, 36(2): 371–376.
- [65] 王金艳, 肖亚利, 陈丽东, 等. 熊果酸预处理对急性心肌梗死大鼠心功能和心肌病理改变的影响[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(10): 88–91, 104.  
WANG JY, XIAO YL, CHEN LD, *et al.* Effects of ursolic acid preconditioning on cardiac function and myocardial pathology in rats with acute myocardial infarction [J]. *J Med Res*, 2020, 49(10): 88–91, 104.
- [66] XU LL, SU HX, LI PB, *et al.* Ursolic acid ameliorates myocardial ischaemia/reperfusion injury by improving mitochondrial function via immunoproteasome-PP2A-AMPK signalling [J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 1049–1065.
- [67] MA X, BAI Y, LIU K, *et al.* Ursolic acid inhibits the cholesterol biosynthesis and alleviates high fat diet-induced hypercholesterolemia via irreversible inhibition of HMGCS1 *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154233.
- [68] SUN A, HU X, CHEN H, *et al.* Ursolic acid induces white adipose tissue beiging in high-fat-diet obese male mice [J]. *Food Funct*, 2021, 12(14): 6490–6501.
- [69] CHEN W, YU Y, LIU Y, *et al.* Ursolic acid regulates gut microbiota and corrects the imbalance of Th17/Treg cells in T1DM rats [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277061.
- [70] HYUN MK, KIM DH, PARK CH, *et al.* Protective mechanisms of loquat leaf extract and ursolic acid against diabetic pro-inflammation [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(10): 1455–1464.
- [71] MAZUMDER K, BISWAS B, MAMUN A, *et al.* Investigations of AGEs' inhibitory and nephroprotective potential of ursolic acid towards reduction of diabetic complications [J]. *J Nat Med-Tokyo*, 2022, 76(2): 490–503.
- [72] 王宇斐, 刘晓玲, 吴艳艳, 等. 熊果酸通过抑制内质网应激减轻高糖和棕榈酸诱导的人主动脉内皮细胞焦亡的研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12): 1733–1737.  
WANG YF, LIU XL, WU YY, *et al.* Ursolic acid alleviates high glucose and palmitic acid-induced human aortic endothelial cells pyroptosis via suppression of endoplasmic reticulum stress [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(12): 1733–1737.
- [73] PORDANJANI MK, BANITALEBI E, ROGHANI M, *et al.* Ursolic acid enhances the effect of exercise training on vascular aging by reducing oxidative stress in aged type 2 diabetic rats [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(2): 696–708.
- [74] XU HL, WANG XT, CHENG Y, *et al.* Ursolic acid improves diabetic nephropathy via suppression of oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 915–921.

(责任编辑: 郑丽 张晓寒)

## 作者简介



肖 淼, 硕士研究生, 主要研究方向为食品营养与健康。

E-mail: 1174983527@qq.com

赵 文, 博士, 教授, 主要研究方向为食品功能因子的营养评价及作用机制。

E-mail: zwgyf1964@163.com

周良付, 博士, 副教授, 主要研究方向为天然活性物质与人体健康。

E-mail: zhoulf202201@163.com