

美洲大蠊的有效成分及相关药理学研究进展

高阳阳¹, 耿福能^{1*}, 陈思敏^{1*}, 马秀英²

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137;

2. 四川好医生攀西药业有限责任公司药用美洲大蠊四川省重点实验室, 成都 611137)

[摘要] 美洲大蠊是传统动物类中药“蜚蠊”的重要基源药材之一,传统功效主要包括通利血脉、敛疮生肌、利水消肿、健脾消痞等。由于其疗效确切,以其为主要原料的中成药在临床上广泛使用,尤其在各种创面的修复上,疗效显著。该药物目前尚未被《中华人民共和国药典》收录,地方标准也仅是以总氨基酸中的丙氨酸含量为质控标准,具有生理活性的小分子肽类、核苷、蛋白质等物质均没有得到相应的定性或定量控制。近年来从美洲大蠊分离出的多肽类单体如抗菌肽、神经肽、利尿肽,具有抗菌、抗肿瘤、肌神经营养等强大的药理活性;二氢异香豆素类化合物还具有刺激人真皮成纤维细胞产生胶原蛋白的作用。基于此,本文使用Pubmed, CNKI, 万方数据库检索美洲大蠊1984—2019年相关研究性文献,从化学成分-药理作用-临床应用3个方面对美洲大蠊目前的研究进行系统分析阐释,为该药物的进一步开发及以其为主要原料药的中成药制定更具专属性、稳定性的质控标准提供参考。

[关键词] 美洲大蠊; 化学成分; 药理作用; 临床应用; 质量控制

[中图分类号] R2-0; R289; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)04-0240-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210245

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200210.2020.004.html>

[网络出版日期] 2020-2-11 9:40

Advances in Research on Active Ingredients and Related Pharmacology of *Periplaneta americana*

GAO Yang-yang¹, GENG Fu-neng^{1*}, CHEN Si-min^{1*}, MA Xiu-ying²

(1. College Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Sichuan Key Laboratory of Medicinal *Periplaneta americana*,

Sichuan Good Doctor Panxi Pharmaceutical Co. Ltd., Chengdu 611137, China)

[Abstract] *Periplaneta americana* is one of the important basic medicinal materials of traditional Chinese medicine "fei lian". The traditional functions mainly include promoting blood circulation, sore muscles, diuresis, spleen and phlegm. Because of its exact curative effect, proprietary Chinese medicines, which are mainly used as raw materials, are widely used in clinical practice, especially in the repair of various wounds. The drug has not been included in the *Chinese Pharmacopoeia*. The local standard is only based on the alanine content of total amino acids. The physiologically active small peptides, nucleosides, proteins and other substances have not been obtained. Qualitative or quantitative control. In recent years, peptide monomers isolated from the *P. americana*, such as antimicrobial peptides, neuropeptides, and diuretic peptides, have strong pharmacological activities such as antibacterial, antitumor, and muscular neurotrophic, and dihydroisocoumarins are also irritating. *Dermal Dermal* fibroblasts produce collagen. Based on this, this paper

[收稿日期] 20200730(002)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81503325)

[第一作者] 高阳阳,在读硕士,从事中药学研究, E-mail: 979333400@qq.com

[通信作者] *耿福能, 硕士, 副教授, 从事中药药理学研究, E-mail: haoyishenggfn@126.com;

*陈思敏, 博士, 副教授, 从事中药药理学研究, E-mail: 1774669716@qq.com

uses CNKI, Wanfang Database and Pubmed Database to search the relevant research literatures of *P. americana* from 1984 to 2019, and systematically analyzes the current research of *P. americana* from three aspects: chemical composition-pharmacological action-clinical application. Interpretation provides reference for the further development of the drug and the development of more specific and stable quality control standards for its proprietary Chinese medicines.

[Key words] *Periplaneta americana*; chemical composition; pharmacological action; clinical application; quality control

传统动物类中药“蜚蠊”俗称蟑螂,是现今最古老、适应性和生命力最强的昆虫类动物之一,属昆虫纲有翅亚纲蜚蠊目蜚蠊科,始载于《神农本草经》,列为中品,味咸寒,主血瘀癥坚寒热,破积聚,咽喉瘦,内寒无子^[1]。目前全球已知蜚蠊种类有5 000余种,我国分布有253种分属3科^[2]。经考证我国药用蜚蠊主要为蜚蠊科中美洲大蠊 *Periplaneta americana*,澳洲大蠊 *P. australasiae*,褐斑大蠊 *P. brunnea*,黑胸大蠊 *P. fuliginosa*^[3]。其中养殖的美洲大蠊是中药“蜚蠊”的重要基源药材之一,因其具有健脾消痞,活血通脉,利水消肿生肌等功效,目前已被开发出多个中成药品种,如康复新液、心脉隆注射液、肝龙胶囊、消癥益肝片等,临床主要用于创面修复,改善气阳两虚,瘀血内阻的慢性充血性心力衰竭引起的各种症状,主治胁痛肝郁脾虚兼瘀血证等。

近几年发现有大量关于美洲大蠊化学成分、药理学、作用机制方面的研究文献,缺少从成分到药效及机制之间的统一框架,欠缺系统的总结。在此基础上,进一步认识代表各功效的相关组分或成分,为质量标准的提高和美洲大蠊的新用途提供新的研究方向。基于此,本文从化学成分-药理作用-临床应用3个方面对美洲大蠊目前的研究进行系统的分析阐释,综述了大量近期从美洲大蠊提取物中分离鉴定出的多肽(抗菌肽、焦激肽、神经肽、中肠肽、利尿肽、心脏活性肽)、二氢异香豆素类化合物及相关药理作用,为该药物的进一步开发及以其为主要原料药的中成药制定更具专属性、稳定性的质控标准提供参考。

本文选用CNKI,万方数据库, Pubmed数据库作为文献来源,以“American Cockroach”作为检索词检索 Pubmed数据库,以“美洲大蠊”作为检索词检索 CNKI,万方数据库,总共搜集到785篇文献,研究物质基础的占15.41%,药理作用占20.25%,质控和临床应用占3.57%,其他文献占60.77%。

1 化学成分

美洲大蠊是一种具有代表性的动物药,成分中含有大量的蛋白质、多肽、氨基酸和小分子化合物;其中大部分物质为体内存在的化合物(内源性),有少部分为由体内向外释放的化合物(外源性)。据目前研究报道,美洲大蠊有效部位水提物总氨基酸的质量分数为59.40%,游离氨基酸的质量分数为3.76%,多肽约55.64%^[7]。美洲大蠊乙醇提取物还含有嘧啶、尿嘧啶、胞苷、次黄嘌呤、尿苷、胸腺嘧啶、腺嘌呤、肌苷、鸟苷等,其中尿嘧啶平均含量为0.011 5%^[8-10],而且尿苷、胞嘧啶核苷、胸腺嘧啶、腺嘌呤、肌酐、鸟苷属于药用核酸。研究发现美洲大蠊提取物中生物碱类物质含量约为6.55%,主要为异喹啉类、噻嗪类、咪唑类、吡咯类^[11]。近期的研究也分离鉴定出一些香豆素类化合物和多肽类化合物^[12-13],香豆素类化合物见图1,表1。

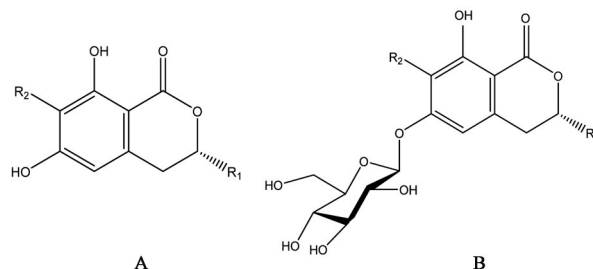


图1 美洲大蠊中香豆素类化合物母核结构

Fig. 1 Mother-nucleus structure of coumarins in *Periplaneta americana*

香豆素类化合物主要有异香豆素类和二氢异香豆素糖苷类,异香豆素类化合物A3~A5对人肝癌细胞(HepG2)具有明显毒性作用;二氢异香豆素糖苷化合物B1~B4具有刺激人真皮成纤维细胞产生胶原蛋白的药理作用,二氢异香豆素糖苷化合物A2使胶原蛋白表达量增加31.2%。

目前已经鉴定出的多肽类物质主要包括抗菌肽^[14-18]、焦激肽^[19]、神经肽^[20-25]、中肠肽^[26]、神经递质^[27]、肌营养蛋白^[28]、利尿肽^[29]、心脏活性肽^[30]等,其序列见表2。

表 1 香豆素类化合物

化合物	R ₁ 基团	R ₂ 基团
(3 <i>R</i>)-methyl-6,8-dihydroxy-7-formoxyl-3,4-dihydroisocoumarin	CH ₃	CHO
(3 <i>R</i>)-methyl-6,8-dihydroxy-7-methyl-3,4-dihydroisocoumarin	CH ₃	CH ₃
(3 <i>R</i>)-ethyl-6,8-dihydroxy-3,4-dihydroisocoumarin	CH ₂ CH ₃	H
(3 <i>S</i>)-hydroxymethyl-6,8-dihydroxy-7-methyl-3,4-dihydroisocoumarin	CH ₃ OH	CH ₃
(3 <i>R</i>)-ethyl-6,8-dihydroxy-7-methyl-3,4-dihydroisocoumarin	CH ₂ CH ₃	CH ₃
(<i>R</i>)-6-hydroxymellein-methyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	CH ₃	H
(3 <i>R</i>)-methyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	H	CH ₃ OH
(3 <i>R</i>)-3,7-dimethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	H	CH ₃
(3 <i>R</i>)-3-ethyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	CH ₃	CH ₃ OH
(3 <i>R</i>)-3-methyl-7-methox-ymethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	H	CH ₂ OCH ₃
(3 <i>R</i>)-methyl-7-hydroxymethyl-8-hydroxy-3,4-dihydroisocoumarin-6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside	H	CH ₃ OH

表 2 从美洲大蠊体内分离的相关多肽

Table 2 Related peptides isolated from *Periplaneta americana*

多肽序列	来源	多肽序列	来源
YPCKLNKLKGKVPFH-NH ₂ ^[14-15]	美洲大蠊血淋巴	GGKNDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
LRHKVYGYCVLGP-NH ₂ ^[16]	美洲大蠊血淋巴	GGKQDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
ACDFQQCWVTCQRQYSINFISARCNG	美洲大蠊全虫提取物	DRSDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
DSCVCTFRT-NH ₂ ^[17]			
ALQICTRNMIDRLPYVADNVRPGTFI	美洲大蠊全虫提取物	GKTDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
KQQRKQKQRHHTSGTRKRMAGK-NH ₂ ^[18]			
HLYPCKLNKLKGKVPFHFLNLNHKG	美洲大蠊全虫提取物	GRSDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
K SIMVNQQTCLYYIICQTR-NH ₂ ^[18]			
ISHNHLTAASITHVKNRGKYIYMHLK	美洲大蠊全虫提取物	GKSDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
FRKNVLI-NH ₂ ^[18]			
RKKVWFIFHVCPLKQRLSDTHAK	美洲大蠊全虫提取物	ARPDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
NKRLSPLLIKSTKIKNET-NH ₂ ^[18]			
CNYISFRKCKNSQSTMYGCHRMNK	美洲大蠊全虫提取物	GKQDFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
CVFSSY-NH ₂ ^[18]			
LMLCKGFLRHSYKSIHERGTRGKL	美洲大蠊全虫提取物	GNSNFVRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
CRISRLALSSLP-NH ₂ ^[18]			
ANLLRHKVYGYCVLGPKGSSLGGIH-	美洲大蠊全虫提取物	DDSSNVETFDTEEEATDSTLRV-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
GTWHDHHC SLIQRNPS-TSTKGN-NH ₂ ^[18]			
MKTFLRLYRSLINKVLHV-NH ₂ ^[18]	美洲大蠊全虫提取物	GGKSGSNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
VVGRKHSILNCIPYLKKKKIMRLVES-	美洲大蠊全虫提取物	ARPSSNFIRL-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
ESIG-NH ₂ ^[18]			
KRMKLNAKKLSFCDHLNSYLNLSPT	美洲大蠊全虫提取物	RDEEVTQREE-OH ^[23]	美洲大蠊胸神经节
LFIHNSSKQWSHWLWHNGIRI-NH ₂ ^[18]			
LVPFRPRL-NH ₂ ^[19]	美洲大蠊神经血管	GRPSNNFVRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
DHLPHDVYSPRL-NH ₂ ^[19]	美洲大蠊神经血管	pQTEDDDKFVRLS-OH ^[23]	美洲大蠊胸神经节
GGGGSGETSGMWFGPRL-NH ₂ ^[19]	美洲大蠊神经血管	SGNSNELRRGKL-OH ^[23]	美洲大蠊胸神经节
HTAGFIPRL-NH ₂ ^[20]	美洲大蠊脑组织	TDRNFIRL-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
SPPFAPRL-NH ₂ ^[20]	美洲大蠊脑组织	SGPSYDEKEQENEDGNSVRL-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
GASGLIPVMRN-NH ₂ ^[21]	美洲大蠊腹部	SENPSNSRNFIRL-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节

续表2

多肽序列	来源	多肽序列	来源
RPSFNSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	RALDQNLLVDEHLMRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节
DASFSSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	pELNFSPNW-NH ₂ ^[24]	美洲大蠊心脏组织
DPSFNSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	pEITFTPNW-NH ₂ ^[24]	美洲大蠊心脏组织
GAQFSSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	pEVNFSPGWGT-NH ₂ ^[25]	美洲大蠊腹部
SPAFNSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	ANRSLRLRF-NH ₂ ^[26]	美洲大蠊中肠
DPAFSSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	TPLYR-OH ^[27]	美洲大蠊脑组织
GADFYSWG-NH ₂ ^[22]	美洲大蠊脑部	GSSSGLISMPRV-NH ₂ ^[28]	美洲大蠊腹部
AEEQNQPPV-OH ^[23]	美洲大蠊胸神经节	TGSGPSLSIVNPLDVLQRLLLEIARR	美洲大蠊脑组织
RRCSNRNFVRL-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节	RMRQSQDQIQANREILQTI-NH ₂ ^[29]	
GHDFDQDDVNSSGEKDESLVRI-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节	pTFQYSRGWTN-NH ₂ ^[30]	美洲大蠊心脏组织
GGRSNDNFIRF-NH ₂ ^[23]	美洲大蠊胸神经节	EQFDDYGHMRF-NH ₂ ^[31]	美洲大蠊心脏组织
		pGSDDYGHMRF-NH ₂ ^[31]	美洲大蠊心脏组织

2 现代药理学研究

以美洲大蠊作为基源的蜚蠊被记载在诸多典籍中,具有拔毒化腐、敛疮生肌、通利血脉、主癰疽积聚、主小儿疳积等功效。现代药理学研究表明美洲大蠊提取物具有抗炎、促进组织修复、抑制肿瘤细胞生长、保肝、抗氧化等多种药理学作用。

2.1 抗炎作用 研究发现美洲大蠊提取物不仅可降低烫伤小鼠血清中的白细胞介素-6(IL-6)水平^[32],还通过上调白细胞介素-4(IL-4),白细胞介素-10(IL-10)水平,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α),C反应蛋白(CRP),环氧化酶-2(COX-2),髓过氧化物酶(MPO)的水平而发挥治疗溃疡性结肠炎的作用^[33-34];而炎症因子表达量的改变主要与炎症通路的干预与调控相关,美洲大蠊提取物(PAEs)可引起人角质形成细胞系 HaCaT 的增殖、迁移,上调烧伤模型组织中的两面神激酶(JAK),信号转导及转录活化因子(STAT3),Smad3 的表达,增强磷酸化核转录因子- κ B(NF- κ B)抑制蛋白(p-I κ B α)和磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶(p-ERK)的激活以及 RelA 的核转运,从而促进伤口的愈合^[35-36]。SHEN 等^[37]发现美洲大蠊提取物还可以抑制 NF- κ B 和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)的激活。

2.2 调节细胞生长因子并促进组织修复 研究表明美洲大蠊提取物对创面的修复具有良好的作用。美洲大蠊粗提物(PAE)可影响创伤修复的不同阶段胶原纤维,CD68,血管内皮生长因子(VEGF),碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达含量,从而加快创口的愈合^[38];也可能通过诱导表皮调节素(Ereg),表皮型转谷氨酰胺酶 3(Tgm3)和 Gli-kruppel 家族成

员(Gli2)的高表达来促进皮肤创面的愈合^[39];还具有促进角质细胞增殖和调节成纤维细胞周期的作用,明显刺激角质细胞迁移和成纤维细胞趋化;在体内外均有促进表皮生长因子(EGF)和 VEGF 分泌的趋势;加速伤口闭合,胶原合成,血管生成的作用^[40]。近期的研究表明从美洲大蠊体内分离的某些二氢异香豆素糖苷在 30 mmol·L⁻¹ 浓度下可刺激人真皮成纤维细胞产生 31.2% 的胶原蛋白^[35]。

2.3 抑制肿瘤生长 美洲大蠊提取物具有抗肿瘤作用。研究表明美洲大蠊提取物可将癌细胞阻滞在 G₀/G₁ 期^[41-42],S 期和 G₂/M 期,上调 Fas,FasR,p53 等凋亡基因表达,下调 Bcl-2 抗凋亡基因表达而诱导 3LL 肺癌细胞凋亡^[42];同时使 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-9,Caspase-3 蛋白的表达增加,Bcl-2 蛋白的表达减少,从而抑制癌细胞的生长。美洲大蠊多肽不同程度抑制裸鼠移植瘤的生长,各治疗组给药后肿瘤体积、相对肿瘤体积和相对肿瘤增殖率明显下降,美洲大蠊多肽治疗组微血管分布较稀疏^[43]。蒋永新等^[41]将美洲大蠊提取物作用于 Lewis 肺癌小鼠发现美洲大蠊提取物高、低剂量组较生理盐水组瘤细胞坏死增多、瘤组织内及其周围微血管少见,美洲大蠊提取物 C II -3 能够降低 H22 肝癌小鼠血清中 VEGF^[44]。美洲大蠊提取物对肿瘤细胞的生长抑制详见表 3。

除直接抑制肿瘤细胞生长外,美洲大蠊提取物还具有逆转多药耐药性的效果,能够抑制肝癌耐药细胞系(HepG2/ADM)的生长^[56],下调 HepG2/ADM 细胞的 P-糖蛋白(P-gp)和多药耐药蛋白 1(MRP1)蛋白表达量,对 HepG2/ADM 细胞的 P-gp 基因表达

表 3 美洲大蠊提取物对各种癌细胞的半数抑制浓度

Table 3 Half-inhibitory concentration of *Periplaneta americana* extract on various cancer cells

美洲大蠊提取物	细胞	半数抑制浓度 (IC ₅₀)/mg·L ⁻¹	美洲大蠊提取物	细胞	半数抑制浓度 (IC ₅₀)/mg·L ⁻¹
YS-Ⅰ ^[45]	人胃癌细胞(MGC803)	10.07	RL-08 ^[49]	人结肠癌细胞(LS174T)	15.26
	人食管癌细胞(Eca-109)	55.69	KFX ^[50]	人胃癌细胞(SGC-7901)	500~750
	人肝癌细胞(HepG2)	59.95	CII-3 ^[51]	人肝癌细胞(HepG2)	30
YS-Ⅱ ^[45]	人胃癌细胞(MGC803)	74.27		人肝癌耐药细胞(HepG2/ADM)	100
	人食管癌细胞(Eca-109)	172.96	PAE ^[52]	人肝癌细胞(Bel-7402)	28.2
	人肝癌细胞(HepG2)	172.96	CII-3 ^[53]	人肝癌细胞(HepG2)	62±1.5
乙醇提取液 A ^[46]	红白血病细胞(K562)	80.79±12.36	脱脂膏 ^[57]	人肝癌细胞(HepG2)	106±3.0
	人肝癌细胞(SMMC-7721)	115.70±15.35	PAE ^[54]	人肺癌细胞(H125)	24.8
	人结肠癌细胞(HCT116)	98.32±17.96	PAE60 ^[55]	人鼻咽癌细胞(CNE)	18.5±1.7
乙酸乙酯部位 C ^[46]	红白血病细胞(K562)	128.93±23.71		人肺上皮腺癌细胞(A549)	36.3±2.9
	人肝癌细胞(SMMC-7721)	147.59±21.48		人慢性粒细胞白血病(K562)	36.9±4.7
	人结肠癌细胞(HCT116)	144.8±26.07		人口腔表皮癌细胞(KB)	13.4±1.5
RL-8 ^[47]	人鼻咽癌细胞(CNE)	<7.4		人肝癌细胞(BEL-7404)	36.3±3.2
	人肺癌细胞(A549)	15.64		人白血病细胞(HL-60)	16.7±2.6
	人口腔上皮癌细胞(KB)	<7.4		人食管癌细胞(Eca109)	45.2±3.5
RL-10 ^[48]	人卵巢癌细胞(HO8910)	16.30		人结肠癌细胞(LS174T)	68.4±5.8
	人宫颈癌细胞(Hela)	12.77		人宫颈癌细胞(HeLa)	68.6±7.7
	人前列腺癌细胞(PC3)	7.42		人胃癌细胞(BGC823)	8.1±1.6
RL-08 ^[49]	人食管癌细胞(Eca109)	13.11		人前列腺癌细胞(PC-3)	66.9±5.3
	人胃腺癌细胞(BGC823)	3.26	异香豆素类 ^[12]	人肝癌细胞(HepG2)	1.33~5.36

注:数据±误差值表示 $\bar{x}\pm s$ 。

量下调具有统计学意义^[57]。FALU等^[58]还发现美洲大蠊柱层析萃取物和脱脂萃取物可以下调耐药相关蛋白P-gp,MRP,肺耐药蛋白(LRP)和显著抑制多药耐药相关基因如:肝癌细胞多药耐药蛋白1(MDR1),LRP和MRP1的表达。

2.4 抗菌作用 化学成分研究表明美洲大蠊体内含有大量的多肽,主要包括抗菌肽^[14-18]、焦激肽^[19]、神经肽^[20-25]、中肠肽^[26]、神经递质^[27]、肌营养蛋白^[28]、利尿肽^[29]、心脏活性肽^[30]等。其中抗菌肽发挥了明显的抗菌优势。目前已报道的从美洲大蠊体内分离鉴定的抗菌肽有13条,均具有抗革兰氏阳性菌、抗革兰氏阴性菌和抗真菌的药理活性。这些抗菌肽的相对分子质量在1 757~5 878 Da,以亮氨酸、赖氨酸、丝氨酸、精氨酸、甘氨酸为主;其中大部分为碱性氨基酸(赖氨酸、组氨酸、精氨酸),少部分为酸性氨基酸(天冬氨酸、谷氨酸)。这些抗菌肽具有一般抗菌肽的特征:序列长度在12~45个氨基酸,具有正电荷、双亲性、螺旋或环结构性质^[58]。除抗菌肽

以外,美洲大蠊的壳聚糖均具有抗菌和抗真菌的作用^[59],其多肽序列和药理学作用见表4。

2.5 其他作用

2.5.1 保肝作用 黄丽^[61]发现美洲大蠊提取物能提升因四氯化碳(CCl₄)损伤的LO2肝细胞的存活率。研究表明美洲大蠊抗肝纤维化主要通过降低丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST),透明质酸酶(HA),层黏连蛋白(LN),Ⅲ型前胶原(P-Ⅲ),Ⅳ型胶原(CIV)的水平,提升白蛋白(Alb)的水平;能够抑制转化生长因子-β(TGF-β),NF-κB,和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)的表达以及降低组织金属蛋白酶抑制物-1(TIMP-1)在肝细胞的水平,美洲大蠊提取物能够改善肝功能,减轻或逆转与肝纤维化相关的病理损害,从而抑制肝纤维化的进展,这可能与阻止相关的信号通路,防止炎症反应有关^[62-65]。

2.5.2 抗氧化作用 研究发现美洲大蠊提取物可通过降低氧自由基及一氧化氮自由基的含有量而预防

表 4 美洲大蠊分离的抗菌肽的抗菌作用

Table 4 Antibacterial activity of antimicrobial peptides isolated from *Periplaneta americana*

多肽序列	药理作用	最小抑制浓度/mg·L ⁻¹	机制
YPCKLNLKLGKVPFH-NH ₂ ^[14-15]	抗-粪肠球菌	4	抗真菌(白色念珠球菌)的作用机制是诱导氧化应激激活线粒体凋亡信号致细胞凋亡;抗菌(大肠埃希菌)作用机制是通过氧化应激诱导的凋亡样死亡可能与 RecA 和 DinF 相关
	抗-乳酸杆菌	4	
	抗-表皮葡萄球菌	9	
	抗-变形链球菌	9	
	抗-大肠埃希菌	9	
	抗-绿脓杆菌	18	
	抗-沙门氏菌	9	
	抗-肠炎沙门氏菌	9	
	抗-白色念珠球菌	17.56	
	抗-近平滑念珠菌	8.78	
	抗-毛孢子菌	8.78	
	抗-马拉色菌	8.78	
	抗-黄曲霉菌	17.56	
	抗-烟曲霉菌	17.56	
LRHKVYGYCVLGP-NH ₂ ^[16]	抗-白色念珠球菌	8	抗菌机制为刺激超氧化物信号,破坏线粒体功能,干扰与液泡的通讯
	抗-近平滑念珠菌	8	
	抗-毛孢子菌	4	
	抗-秕糠马拉癣菌	8	
	抗-黄曲霉菌	15	
	抗-烟曲霉菌	8	
ACDFQQCWVTCQRQYSINFISARCNGDSCVCTFRT-NH ₂ ^[17]	抗-白色念珠球菌	25	—
	抗-粪肠球菌	200	
ALQICTRNMIDRLPYVADNVRPGTFIKQQRKQKQQ RHHTSGTRKRMAG-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	64	—
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	
	抗-白色念珠球菌	>64	
HLYPCKLNLKLGKVPFHFLNLNHKGKSIMVNQQT- CLYYIICQTR-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	64	—
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	
	抗-白色念珠球菌	>64	
ISHNHLTAASITHVKNRGKYIYMHLKFRKNVLI-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	16	—
	抗-金黄色葡萄球菌	16	
	抗-白色念珠球菌	16	
RKKVWFIFHVCPLKQRIKSDTHAKNKCRLSPLLIKST- KIKNET-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	16	—
	抗-金黄色葡萄球菌	16	
	抗-白色念珠球菌	16	
CNYISFFRKCKNSQSTMYGCH-RMNKCVFSSY-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	>64	—
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	
	抗-白色念珠球菌	>64	
LMLCKGFLRHSYKSIHERGTRGKLCRISRLALSSL P-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	16	—
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	
	抗-白色念珠球菌	32	
ANLLRHKVYGYCVLGPKGSSLGGIHGTWHDHHC- SLIQRNPS-TSTKGN-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	64	—
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	

续表4

多肽序列	药理作用	最小抑制浓度/mg·L ⁻¹	机制
MKTFLRLYRSLINKVLHV-NH ₂ ^[18]	抗-白色念珠球菌	64	-
	抗-大肠埃希菌	4	
	抗-金黄色葡萄球菌	16	
	抗-白色念珠球菌	4	
VVGRKHSILNCIPYLKKKKIMRLVESESIG-NH ₂ ^[18]	抗-大肠埃希菌	8	-
	抗-金黄色葡萄球菌	>64	
	抗-白色念珠球菌	8	
	抗-大肠埃希菌	>64	
KRMKLNAKKLSFCDHLNSYLNLSPTLFIHNSSKQW SHWLWHNGIRI-NH ₂ ^[18]	抗-金黄色葡萄球菌	>64	-
	抗-白色念珠球菌	64	
	抗-白色念珠球菌	64	

急性胃溃疡^[66];除此之外,美洲大蠊提取物也能够清除二苯基苦味肼基自由基(DPPH·)和羟自由基(·OH)自由基以及超氧阴离子自由基,清除 DPPH·能力半数有效浓度(EC₅₀) 在 86.25~31 150 mg·L⁻¹,清除·OH 自由基的 EC₅₀ 在 32.62~8 776 mg·L⁻¹,清除超氧阴离子自由基 EC₅₀ 在 4 357~13 440 mg·L⁻¹^[67-68]。美洲大蠊油脂对过氧化氢(H₂O₂)所致人神经母细胞瘤(SH-SY5Y)细胞氧化损伤具有明显的保护作用,其作用机制可能与提高细胞超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低丙二醛(MDA)含量从而增强细胞自身抗氧化能力有关^[69]。

2.5.3 增强免疫 美洲大蠊提取物主要通过调节 T、B 淋巴细胞和 CD3⁺/CD4⁺细胞与 CD3⁺/CD8⁺ T 的比例,提高血清免疫球蛋白(Ig)G, IgA, IgM 的水平^[70-72]。在进行抗肿瘤实验时发现美洲大蠊抗肿瘤活性组分 C II -3 联合环磷酰胺(CTX)用药时可以显著提高 CTX 的抑瘤率和血清中 TNF-α, IL-2 和免疫球蛋白 A(IgA)的含量,可明显改善由 CTX 所致荷瘤小鼠外周血白细胞、血小板数和骨髓有核细胞数的减少^[73]。

3 临床应用

3.1 促进创面愈合 姚砚灿等^[74]研究发现康复新液治疗烧伤创面具有良好的效果,适用于各类型医院,缩短愈合时间。郭英^[75]用康复新液治疗 35 例浅 II 度、深 II 度烫伤患者,发现与碘伏组相比,康复新液能够减轻换药时的疼痛,缩短愈合时间,减轻色素沉着。有文献报道康复新液治疗溃疡型结肠炎的临床效果显著,联合美沙拉嗪治疗老年溃疡性结肠炎效果较好,能有效抑制炎症反应,改善血液高凝状态,促进肠道血液循环,缓解病情^[76]。杨秀

杰^[77]采用康复新液联合思密达及维生素 C 治疗复发性口腔溃疡,发现治疗组的平均溃疡期、疼痛指数均低于对照组,临床疗效更优。

3.2 抗肿瘤 研究发现中药康复新液对失去化疗机会的晚期癌症患者病灶的控制具有一定的疗效,并能显著的改善临床症状^[72]。消症益肝片(美洲大蠊提取物)临床主治各种中、晚期原发性肝癌,消症益肝片可使患者肝肿块缩小、使血清甲胎蛋白含量下降,延长患者生命时间。

3.3 改善心肾功能 杨昆等^[78]发现心脉隆注射液能改善慢性肺源性心脏病患者的心功能,降低肽素水平,迅速缓解临床症状,治疗效果显著。心脉隆注射液也可降低高龄 2 型心肾综合征患者的中性粒细胞明胶相关载脂蛋白(NGAL),超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT),脑钠肽(BNP)水平,改善心肾功能,疗效确切,安全性良好,其机制可能与心脉隆注射液抑制肾素-血管紧张素醛固酮系统(RAAS)活性有关^[79]。屈长宏等^[80]用心脉隆注射液联合常规治疗发现治疗组血黏度指标及氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平显著降低,左心室射血分数(LVEF)显著升高,说明心脉隆注射液治疗冠心病心绞痛具有显著的疗效。

4 质控标准

美洲大蠊作为一味用药历史悠久的动物药,目前尚未被《中华人民共和国药典》收录,但在部分地方中药材标准中有收载。目前主要被《云南省中药材标准》《福建省中药材标准》《湖南省中药材标准》《湖南中药饮片炮制规范》《四川省中药材标准》收载,这些地方标准主要鉴别项为测定丙氨酸含量,而且是以薄层色谱和紫外分光光度法测定。这种鉴别方法不能够定量,缺乏有效性和准确性,美洲大蠊中

具有生理活性的多肽、蛋白、生物碱、香豆素类化合物未能得到定性或者定量。此外美洲大蠊也被开发为康复新液、心脉隆注射液、消癥益肝片等制剂,这些制剂的质控标准主要集中在总氨基酸含量的测定或者是测定复合核苷碱基、结合氨基酸含量、尿嘧啶、次黄嘌呤、肌苷对的含量^[4-5]。近年来也有人提出基于主成分或一类成分作为质控标准,例如采用高效液相色谱法(HPLC)同时测定康复新液中尿苷和黄嘌呤含量^[81],有学者采用毛细管电泳指纹图谱法^[82],以尿嘧啶作为参照物,建立心脉隆注射液的HPLC指纹图谱,作为其质控重要标准^[83];也有学者以心脉隆注射液中多肽含量作为质控标准。

5 小结与展望

蜚蠊被载入诸多古代医家典籍中,主癥瘕积聚、小儿疳积,具有敛疮、生肌、拔毒、化腐,通利血脉之功。所谓的“癥瘕”“癥坚”指的是身体中的一些肿块、结块等,西医中指的是“肿瘤”,所以美洲大蠊具有抗肿瘤的作用;拔毒化腐、敛疮生肌通常指的是用于水火烫伤、疮疡中毒及蛇咬伤的治疗,通血脉此功效主要用于治疗消化性溃疡,消化性溃疡在中医学中属“吞酸”“胃脘痛”的范畴;其对应于现代医学研究中的对创面的修复作用。从目前的研究来看以美洲大蠊为原料开发的一系列制剂在临床上的确能够发挥良好的效果。美洲大蠊属动物药,成分较为复杂,分离困难,其主要成分为氨基酸、多肽、蛋白质。所以之前的研究主要集中在美洲大蠊粗提物上,药效学研究表明美洲大蠊粗提物具有促进组织修复、抗肿瘤、保肝、抗氧化、提升免疫力等作用,但其作用的物质基础并不清楚。而近几年从美洲大蠊体内分离鉴定出大量的单体化合物,如多肽类化合物(抗菌肽、神经肽、利尿肽)、二氢异香豆素类、异喹啉类、噻嗪类、咪唑类化合物等;多肽类化合物具有抗菌、肌营养作用,其抗菌作用机制可能是诱导氧化应激而诱导凋亡;二氢异香豆素类化合物具有刺激人真皮成纤维细胞产生胶原蛋白作用;异喹啉类、噻嗪类、咪唑类化合物具有抗菌、抗癌、抗炎、抗氧化等作用。这些单体化合物的药效作用与美洲大蠊粗提物的药效作用相一致,这提示其中真正发挥作用的可能是这些单体化合物,但是对作用机制的研究还不够深入,例如二氢异香豆素类化合物具有刺激人真皮成纤维细胞产生胶原蛋白作用,但未解释究竟通过何种途径刺激胶原蛋白的产生。除此之外,美洲大蠊粗提物可能是通过多成分协同发挥作用,其作用机制可能是通

过多靶点、多通路、多途径而发挥作用,例如从美洲大蠊分离鉴定出的抗菌肽可能通过抗菌的协同作用促进伤口的愈合。所以研究时应将物质基础和作用机制结合,可以通过一些新兴的研究方法如网络药理学找出其主要作用的主要靶点、核心信号通过及主要标志物;在此基础上找到物质明确、作用机制清楚的有效成分。

中药的难题之一在于质量控制,美洲大蠊提取物类制剂的质量控制标准不够,研究主要集中在总氨基酸含量的测定或者是复合核苷碱基、结合氨基酸含量、尿嘧啶、次黄嘌呤、肌苷对含量的测定^[4-5]。氨基酸、核苷酸属于生物体内代谢产物,在正常或病理的生理条件下都会存在,如果以这些成分作为指标成分,不具有专属性,而且这些成分不一定是发挥药效的成分,或者这些成分既是专属性成分也是药用成分,但其谱效关系、量效关系、毒效关系仍不清楚^[84]。基于美洲大蠊“近”生物制品而“远”化学药品的特点,在进行质量控制时应更加注重生物活性和特异性。近期从美洲大蠊体内分离出的单体化合物如二氢异香豆素糖苷类、多肽类物质的药理活性与美洲大蠊提取物的药理活性相一致,因此以这些活性单体取代传统的总氨基酸、复合核苷碱基、结合氨基酸、尿嘧啶、次黄嘌呤、肌苷^[4-5]进行药材质量控制更有价值;下一步的研究可集中在对美洲大蠊相关多肽及相关单体物质的分离鉴定及药效学、作用机制的研究。

【参考文献】

- [1] 任犀然. 神农本草经[M]. 北京:北京联合出版公司, 2016:380.
- [2] 杨大荣. 中国重要药用昆虫[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2015:11.
- [3] 柳建发,汪世平,徐绍锐,等. 医学昆虫蜚蠊化学组分及药用价值研究现状[J]. 地方病通报,2009,24(6): 93-94.
- [4] 李海波,蒋学云,赵超仁,等. 美洲大蠊药材质量控制方法的研究[J]. 大理学院学报,2007,6(8):3-5.
- [5] 苏慧,齐烨迪,余丽双. 蜚蠊的化学成分与质量控制研究进展[J]. 福建分析测试,2017,26(4):34-35.
- [6] 王玄欧,阳罗丹,代春美,等. 动物类中药质量控制的生物评价研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(12): 2228.
- [7] 廖芳,朱伟,周洁,等. 大孔吸附树脂纯化美洲大蠊多肽的工艺研究[J]. 中草药,2016,47(19):3420-3425.
- [8] 黄博,敬勇,张秀娟,等. HPLC法测定美洲大蠊药材中尿嘧啶、次黄嘌呤及肌苷的含量[J]. 中药材,

- 2014, 37(9):1537-1540.
- [9] 温慧敏,尹小娟,刘中均,等. HPLC法同时测定美洲大蠊中尿嘧啶与肌苷的含量研究[J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29(2):58-61.
- [10] 马雪玮,陈哲杰,李鑫,等. HPLC法同时测定美洲大蠊提取物中9种核苷类成分[J]. 中药与临床, 2018, 9(5):5-8.
- [11] 焦春香,张成桂,刘光明. 美洲大蠊醇提水溶性成分中挥发性成分的气相色谱-质谱分析[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11):2797-2798.
- [12] SHI L, HUANG X J, WANG Y, et al. Isocoumarins from American cockroach (*Periplaneta americana*) and their cytotoxic activities[J]. Fitoterapia, 2014, 95(10):115-120.
- [13] YANG Y X, LUO Q, HOU B, et al. Periplanosides A-C: new insect-derived dihydroisocoumarin glucosides from *Periplaneta americana* stimulating collagen production in human dermal fibroblasts [J]. J Asian Nat Prod Res, 2015, 17(10):988-995.
- [14] YUN J E, HWANG J S, GUN L D. The antifungal activity of the peptide, periplanetasin-2, derived from American cockroach [J]. Biochem J, 2017, 474(17):3027-3043.
- [15] LEE B, HWANG J S, GUN L D. Induction of apoptosis-like death by periplanetasin-2 in *Escherichia coli* and contribution of SOS genes[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2019, 103(3):1417-1427.
- [16] LEE H J, HWANG J S, GUN L D. Periplanetasin-4, a novel antimicrobial peptide from the cockroach, inhibits communications between mitochondria and vacuoles[J]. Biochem J, 2019, 476(8):1267-1284.
- [17] CHAO L Z, HUA Y K, PENG Z R, et al. Cloning and purification of the first termicin-like peptide from the cockroach *Eupolyphaga sinensis* [J]. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis, 2016, 22(10):5.
- [18] KIM I W, LEE J H, SUBRAMANIYAM S, et al. De novo transcriptome analysis and detection of antimicrobial peptides of the american cockroach *Periplaneta americana* (Linnaeus) [J]. PLoS One, 2016, 11(10):e0155304.
- [19] PREDEL R, KELLNER R, NACHMAN R J, et al. Differential distribution of pyrokinin-isoforms in cerebral and abdominal neurohemal organs of the American cockroach [J]. Insect Biochem Mol Biol, 1999, 29(2):139-144.
- [20] PREDEL R, KELLNER R, KAUFMANN R, et al. Isolation and structural elucidation of two pyrokinins from the retrocerebral complex of the American cockroach [J]. Peptides, 1997, 18(4):473-478.
- [21] PREDEL R, LINDE D, RAPUS J, et al. Periviscerokinin (Pea-PVK): a novel myotropic neuropeptide from the perisymphatic organs of the American cockroach [J]. Peptides, 1995, 16(1):61-66.
- [22] PREDEL R, KELLNER R, RAPUS J, et al. Isolation and structural elucidation of eight kinins from the retrocerebral complex of the American cockroach, *Periplaneta americana* [J]. Regul Pept, 1997, 71(3):199-205.
- [23] PREDEL R, NEUPERT S, WICHER D, et al. Unique accumulation of neuropeptides in an insect: FMRamide-related peptides in the cockroach, *Periplaneta americana* [J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(6):1499-1513.
- [24] GADE G, KELLNER R. Primary structures of the hypertrehalosemic peptides from corpora cardiaca of the primitive cockroach *Polyphaga aegyptiaca* [J]. Gen Comp Endocrinol, 1992, 86(1):119-127.
- [25] HAYES T K, KEELEY L K, KNIGHT D W. Insect hypertrehalosemic hormone: isolation and primary structure from *Blaberus discoidalis* cockroaches [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1986, 140(2):674-678.
- [26] VEENSTRA J A, LAMBROU G. Isolation of a novel rfamide peptide from the midgut of the American cockroach, *Periplaneta americana* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 213(2):519-524.
- [27] QUISTAD G B, ADAMS M E, SCARBOROUGH R M, et al. Metabolism of proctolin, a pentapeptide neurotransmitter in insects [J]. Life Sci, 1984, 34(6):569-576.
- [28] PREDEL R, RAPUS J, ECKERT M, et al. Isolation of periviscerokinin-2 from the abdominal perisymphatic organs of the American cockroach, *Periplaneta americana* [J]. Peptides, 1998, 19(5):801-809.
- [29] KAY I, PATEL M, COAST G M, et al. Isolation characterization and biological activity of a CRF-related diuretic peptide from *Periplaneta americana* L. [J]. Regul Pept, 1992, 42(3):111-122.
- [30] VEENSTRA J A. Isolation and structure of corazonin, a cardioactive peptide from the American cockroach [J]. FEBS Lett, 1989, 250(2):231-234.
- [31] VEENSTRA J A. Isolation and structure of two gastrin/CCK-like neuropeptides from the American cockroach homologous to the leucosulfakinins [J]. Neuropeptides, 1989, 14(3):145-149.
- [32] 杨胜群,熊茜,邹俊波,等. 美洲大蠊水提取物对小鼠烫伤模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22):145-149.
- [33] 刘胜帅,王朋川,徐雨生. 美洲大蠊提取物Ento-B对2,4-二硝基氯苯联合醋酸诱导大鼠溃疡性结肠炎的

- 作用及机制初探[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 15-18.
- [34] 张俊, 魏永凯, 李玥, 等. 美洲大蠊提取物 Ento-D 对醋酸诱导的急性溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 304-308.
- [35] SONG Q, GOU Q H, XIE Y X, et al. *Periplaneta americana* extracts promote skin wound healing via nuclear factor kappa B canonical pathway and extracellular signal-regulated kinase signaling[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, doi: 10.1155/2017/5821706.
- [36] SONG Q, XIE Y X, GOU Q H, et al. JAK/STAT3 and Smad3 activities are required for the wound healing properties of *Periplaneta americana* extracts[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(2): 465-473.
- [37] SHEN Y, SUN J, NIU C, et al. Mechanistic evaluation of gastroprotective effects of Kangfuxin on ethanol-induced gastric ulcer in mice [J]. Chemico Biol Interact, 2017, 273(8): 115-124.
- [38] 魏操, 翟素珍, 邵胜燕, 等. 美洲大蠊提取物对大鼠皮肤创伤修复机制探讨[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(8): 1161-1167.
- [39] 陈佳松, 陈峰, 彭锐, 等. 基于转录组测序分析美洲大蠊提取物促进小鼠创面愈合的分子机制[J]. 四川动物, 2017, 36(4): 398-403.
- [40] ZHU J J, YAO S, GUO X, et al. Bioactivity-guided screening of wound-healing active constituents from american cockroach (*Periplaneta americana*) [J]. Molecules, 2018, 23(1): 101.
- [41] 蒋永新, 王熙才, 金从国, 等. 美洲大蠊提取物对 Lewis 肺癌小鼠抑瘤作用的研究[J]. 昆明医科大学学报, 2007, 28(5): 13-16.
- [42] 蒋永新, 王熙才, 金从国, 等. 美洲大蠊提取物对小鼠 3LL 肺癌的抑制作用及其机制探讨[J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(6): 488-491.
- [43] WANG H X, HUANG S G. Mixture-model classification in DNA content analysis[J]. Cytometry A, 2007, 71(9): 716-723.
- [44] 陈俊雅, 耿玲, 张旭强, 等. 美洲大蠊提取物 C II -3 对 H(22) 肝癌小鼠血管生成作用的研究[J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(4): 274-276.
- [45] 闫爽, 高孟婷, 郑园园, 等. 美洲大蠊-斑蝥提取物对 3 株人肿瘤细胞增殖抑制作用的研究[J]. 中国民族民间医药杂志, 2017, 26(10): 33-37.
- [46] 余昕, 周洁, 欧丽兰, 等. 美洲大蠊不同提取物及不同提取方法对肿瘤细胞的细胞毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 153-156.
- [47] 何正春, 王晓雨, 胡明辉, 等. 美洲大蠊提取物对 3 株人体呼吸系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(7): 1-2.
- [48] 何正春, 王晓雨, 杨雷香, 等. 美洲大蠊提取物对 3 株消化系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J]. 中国药业, 2009, 18(9): 11-12.
- [49] 何正春, 王晓雨, 杨雷香, 等. 美洲大蠊提取物对 3 株人体生殖系统肿瘤细胞的细胞毒性研究[J]. 西北药学杂志, 2009, 24(4): 271-272.
- [50] MA X Y, SUN J, YE W J, et al. Pro-apoptotic effects of Kangfuxin on human stomach cancer cells and its underlying mechanism [J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 931-939.
- [51] 乔婷婷, 牛春丽, 彭芳. 美洲大蠊逆转肝癌多药耐药性的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 35-38.
- [52] 王晶, 李鑫. 美洲大蠊提取物对人肝癌细胞 Bel-7402 作用机制的研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(10): 876-880.
- [53] 刘俊勇, 夏盟恺, 彭芳. 美洲大蠊提取物逆转肝癌耐药性的实验研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 19-23.
- [54] 王晶. 美洲大蠊提取物对肺癌细胞 H125 作用[J]. 中国公共卫生, 2014, 30(11): 1400-1402.
- [55] WANG X Y, HE Z C, SONG L Y, et al. Chemotherapeutic effects of bioassay-guided extracts of the american cockroach, *Periplaneta americana* [J]. Integrative Cancer Therapies, 2011, 10(3): NP12-NP23.
- [56] 乔婷婷, 牛春丽, 彭芳. 美洲大蠊逆转肝癌多药耐药性的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 35-38.
- [57] 刘俊勇, 夏盟恺, 彭芳. 美洲大蠊提取物逆转肝癌耐药性的实验研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 19-23.
- [58] FALU Y, JUNYONG L, TINGTING Q, et al. The effects and mechanisms of *Periplaneta americana* extract reversal of multi-drug resistance in Bel-7402/5-FU cells[J]. Molecules, 2016, 21(7): 852.
- [59] SIMMACO M, MIGNOGNA G, BARRA D. Antimicrobial peptides from amphibian skin: what do they tell us?[J]. Biopolymers, 1998, 47(6): 435-450.
- [60] BASSERI H, BAKHTIYARI R, HASHEMI S J, et al. Antibacterial/antifungal activity of extracted chitosan from American cockroach (dictyoptera: blattidae) and german cockroach (blattodea: blattellidae) [J]. J Med Entomol, 2019, 56(5): 1208-1214.
- [61] 黄丽, 杨永寿, 肖培云. 美洲大蠊提取物对 CCl_4 诱导肝细胞损伤的研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 812-815.
- [62] 李武, 段丽芳, 何贵清, 等. 不同剂量美洲大蠊提取物抗小鼠肝纤维化的作用[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(12): 948-950.

- [63] 马家骅,蒋巧梅,徐华,等. 美洲大蠊抗CCl₄急性肝损伤作用的研究[J]. 中药药理与临床, 2008, 24(3): 79-80.
- [64] 陈一晖,马得宏,李武,等. 美洲大蠊提取物黏糖氨酸对肝纤维化模型大鼠的影响及机制[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(27): 4055-4060.
- [65] 夏超,王佳佳,李芳群,等. 美洲大蠊水提取物对免疫性肝纤维化大鼠的保护作用[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(2): 199-204.
- [66] 邹俊波,桑文涛,王芳,等. 美洲大蠊提取物对乙醇致小鼠急性胃溃疡的预防作用[J]. 中成药, 2016, 38(11): 2325-2331.
- [67] 张成桂,何正春,焦春香,等. 美洲大蠊抗癌活性成分体外抗氧化活性分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2249-2250.
- [68] 焦春香,张成桂,刘光明,等. 美洲大蠊提取物中抗衰老活性部位抗氧化活性的初步分析[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1389-1391.
- [69] 李娟,何钊,丁伟峰,等. 美洲大蠊油脂对过氧化氢诱导SH-SY5Y细胞氧化损伤的保护作用[J]. 环境昆虫学报, 2018, 40(1): 36-42.
- [70] 周琼,吴珍泉,李忠荣,等. 美洲大蠊对低免疫力小鼠免疫功能的影响[J]. 福建农林大学学报:自然科学版, 2008, 37(5): 73-76.
- [71] 周琼,李忠荣,刘景,等. 美洲大蠊对肉鸡免疫功能与抗氧化能力的影响[J]. 福建农林大学学报:自然科学版, 2009, 38(2): 175-180.
- [72] 唐苗,余万鑫,吴桃清,等. 美洲大蠊提取物Ento-A对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 72-76.
- [73] 金家瑞,郭美仙,张冰清,等. 美洲大蠊抗肿瘤组分C II -3在肿瘤化疗中的增效减毒作用研究[J]. 动物医学进展, 2018, 39(12): 153-158.
- [74] 姚砚灿,梁凯玲. 康复新液治疗烧伤创面效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(19): 123-124.
- [75] 郭英. 康复新液在烫伤创面的应用效果观察[J]. 中国医药导报, 2009, 6(18): 68-69.
- [76] 李海波,蒋学云,赵超仁,等. 美洲大蠊药材质量控制方法的研究[J]. 大理大学学报, 2007, 6(8): 3-5.
- [77] 杨秀杰. 康复新液联合思密达及维生素C治疗复发性口腔溃疡45例[J]. 中国药业, 2013, 22(18): 93-94.
- [78] 杨昆,孙磊,董莉,等. 心脉隆注射液对肺心病并发难治性心力衰竭患者和肽素的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(5): 759-761.
- [79] 邵伟华,王素星,吕彩霞,等. 心脉隆注射液对高龄2型心肾综合征患者的疗效评价[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(4): 654-657.
- [80] 屈长宏,蒋红心,王小斌,等. 心脉隆注射液治疗冠心病心绞痛的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(7): 12-13.
- [81] 石金凤,张臻,宋芹,等. HPLC法同时测定康复新液中两种成分的含量[J]. 中药与临床, 2017, 8(2): 38-41.
- [82] 陈莉,苏慧,张诗琪,等. 康复新液质量鉴定毛细管电泳指纹图谱法的建立[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(11): 1262-1267.
- [83] 焦春香,张成桂,刘光明,等. 心脉隆注射液HPLC指纹图谱建立方法的研究[J]. 中成药, 2011, 33(10): 1648-1652.
- [84] 李奇娟,王战国,刘巧,等. 美洲大蠊研究现状及其研究中关键问题分析与展望[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1507-1516.

[责任编辑 孙丛丛]