

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.046

美洲大蠊化学成分及生物活性的研究进展*

吕娜 李广志 王钧麓 沈连刚 斯建勇[△]

(中国医学科学院药用植物研究所 北京 100193)

摘要:美洲大蠊是源自西南民间的传统中药,目前市面已有"康复新液"、"心脉隆注射液"、"肝龙胶囊"和"消癥益肝片"四种相关成药在售。大量临床实践证明,其在抗炎消肿,保肝,组织修复,心肌保护方面有不错的疗效,但是其药理活性的物质基础和作用机制尚不明确,近年来已有不少学者致力于相关的系统研究,并且取得一些进展,从中获得了异黄酮、异香豆素等次生代谢物质,并且认为其机制是多因素,多细胞因子作用的结果。本文将上述的相关成果做了系统介绍,以期对未来美洲大蠊的研究有所帮助。

关键词:美洲大蠊;化学成分;生物活性;抗纤维化;组织修复

中图分类号:R932; R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)16-3184-07

Chemical Components and Biological Activities in *Periplaneta America**

LV Na, LI Guang-zhi, WANG Jun-chi, SHEN Lian-gang, SI Jian-yong[△]

(Chinese Academy of Medicinal Sciences Institute of Medicinal Plant Development, Beijing, 100193, China)

ABSTRACT: *Periplaneta America* are the folk traditional medicine derived from southwest area. Until now there have been four related postmarketing drugs on sale-"Kangfuxin Liquid", "Xinmailong Injection", "Ganlong Capsule" and "Xiaozheng Yigan Tablet". The modern studies show they have obvious effects on inflammation and tumefaction, wound surface, cardio-cerebrovascular diseases, Hepatitis B and liver cancer. But it's very little known about the active ingredients and mechanisms of action, this will significantly limit its usage in future. So, at present, many researchers are engaged in this field and make some progress by extracting secondary metabolites like isoflavones and isocoumarins from the crude materials. Also some of them consider that the mechanism is the result of multiple factors and cytokines. This review outlines recent advances of *Periplaneta America* in related aspects and is expected to provide a support to the thorough research of *Periplaneta America*.

Key words: *Periplaneta America*; Chemical components; Biological activities; Anti-liver fibrosis; Tissue repair

Chinese Library Classification(CLC): R932; R285 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)16-3184-07

前言

美洲大蠊,俗称蟑螂,偷油婆,石姜,滑虫等,是有翅亚纲蜚蠊目蜚蠊科大蠊属昆虫,在全球分布极其广泛,见于除两极之外的世界各地。作为药用其始载于东汉《神农本草经》,之后《唐本草》等历代本草典籍多有收录;1979年编纂的《中国药用动物志》也将美洲大蠊收入在册,称其药用部位为"新鲜或干燥的全虫";具有"活血散瘀、消痞、利水消肿、解毒等功能;主治癥瘕积聚、小儿疳积、脚气水肿、疔疮中毒及蛇咬伤等"。自上世纪60年代以来,国内学者对于美洲大蠊的药用功效进行了系统研究,研制出一系列卓有成效的中药制剂,极大的丰富和开发了美洲大蠊的药用价值。这些年来对于药用美洲大蠊的有效成分及药理机制的探究主要集中在新药研发和临床应用^[1-3],而鲜有系统文献报道。故本文将美洲大蠊的化学成分以及作用机制的研究进展综述如下,旨在为美洲大蠊系列药物的物质基础研究提供参考。

1 化学成分

化学成分是药物发挥功效的物质基础,美洲大蠊体内含有多糖,肽,核苷,多元醇,甾体和萜类成分,近来又有学者从中分得生物碱,黄酮,异香豆素等活性物质,但是哪些是美洲大蠊生物制剂临床疗效的有效成分目前尚不明确,有待进一步研究发现。

1.1 多糖

近代研究表明^[4],粘糖氨酸是临床治疗病毒性肝炎的美洲大蠊制剂(商品名:肝龙胶囊)的主要活性成分,这类化合物是由酸性粘多糖与氨基酸结合的产物,经药效学验证具有免疫调节和保肝的作用。孙龙等^[5]经分离纯化认定其为多糖蛋白的复合物,含有酸性多糖,木糖,阿拉伯糖,甘露糖,半乳糖,葡萄糖醛酸及半乳糖醛酸等成分。Andre V.F. dos Santos等^[6]发现成年雄性虫体内硫酸粘多糖含量最高为硫酸乙酰肝素(占总含量的90%以上)在胸腺、肌肉、消化道、脂肪体和生殖系统中均可检

* 基金项目:"十二五"国家科技重大创新药物专项(2011ZX09102-101-01;2012ZX09301-002-001)

作者简介:吕娜(1989-),硕士研究生,研究方向:天然药物化学,电话:010-57833273, E-mail: lvna.0224@163.com

△ 通讯作者:斯建勇,研究员,研究方向:天然药物化学,电话:010-57833299, E-mail: jysi@implad.ac.cn

(收稿日期:2017-01-17 接受日期:2017-02-15)

测到。

1.2 肽类、氨基酸

动物药体内一般富含蛋白质与氨基酸。国内学者^[7,8]通过酸水解-氨基酸自动分析法以及柱前衍生化-HPLC法测得美洲大蠊体内共有17种氨基酸,总量高达43.1%。有现代研究表明^[9],美洲大蠊生物制剂康复新液的主要药效成分可能为由上述氨基酸组成的分子量在15KDa以下的小分子活性肽。此外,目前已有大量关于昆虫生物活性肽的研究报道。国内外学者^[10]已分离鉴定出美洲大蠊体内多肽50余种,如抗菌肽、咽侧体抑制神经肽、焦激肽、FaRPs肽、脏腑周激肽等,其中以抗菌肽的研究更为广泛。蓝江林等^[11]分离纯化得到一种抗菌肽,对革兰氏阴性菌和阳性菌均有抗性。现代研究表明^[11],一些抗菌肽除具有高效广谱的抗菌作用外,还对部分真菌、病原虫、病毒及癌细胞有杀伤作用。

1.3 核苷类

美洲大蠊体内较多的核苷类成分为肌苷,次黄嘌呤和尿嘧啶,黄博^[12]、张利^[13]以此为指标建立了测量药材样品中的核苷类成分的HPLC分析方法。有研究表明美洲大蠊提取物精炼而成的中药制剂“心脉隆注射液”的主要有效成分可能为复合核苷类化合物^[14],体内外实验证实其对心血管系统有多方面作用,可以增加心肌收缩力、扩张血管、降低肺动脉压等,对于充血性心力衰竭有较好的疗效^[15]。

1.4 油脂及脂肪酸

在制备美洲大蠊生物制剂时,油脂类成分一般被当成非药用部位除去,气-质分析显示,美洲大蠊油脂部位内含物以烯醇、烯酸和烷烃类和酯类成分为主^[16,17],近来有实验表明^[9],该部位对创面愈合存在明显的毒副作用,有待进一步研究。

1.5 多元醇

有研究表明^[18],美洲大蠊体内的多元醇成分对肉芽组织的生长有显著的促进作用,但其化合物结构有待进一步研究。焦春香等^[19]研究发现美洲大蠊挥发性成分中多元醇含量最高,鉴定为甘油、2,3-丁二醇、2-[(2-氨基乙基)氨基]乙醇。肖培云等^[20]优化美洲大蠊提取工艺时测得甘露醇含量占美洲大蠊脱脂物的1.8%。

1.6 生物碱

生物碱一般具有较强的生物活性,往往是中药的有效成分之一。焦春香等^[19]将美洲大蠊脱脂后对正己烷萃取部位进行GC-MS分析时,首次鉴定出7种生物碱成分,约占总质量的1/15。蒋文贤等^[21]经系统分离也得到了两个喹啉酮类成分:3,4-二氢-2-喹啉酮和3,4-二氢-8-羟基-2-喹啉酮,有文献称^[22]前者是c-AMP特异酶的抑制剂,能抑制血小板聚集,防止血栓形成,可能与改善心血管的功能有关。

1.7 异香豆素

Luo Shi-lin等^[23]系统分离了美洲大蠊全虫70%的醇提取物,首次得到7种异香豆素类物质(见图1),其中1-4为新化合物,5-7为已知化合物;随后在用MTT法对上述成分进行细胞毒活性试验时发现化合物3-5对于HepG2和MCF-7细胞有生长抑制活性。徐小军等^[24]同样从美洲大蠊药材中提取获得化合物7,在对其进行药理活性时证实其具有明显的抗炎作用并能显著地促进肉芽组织增生。

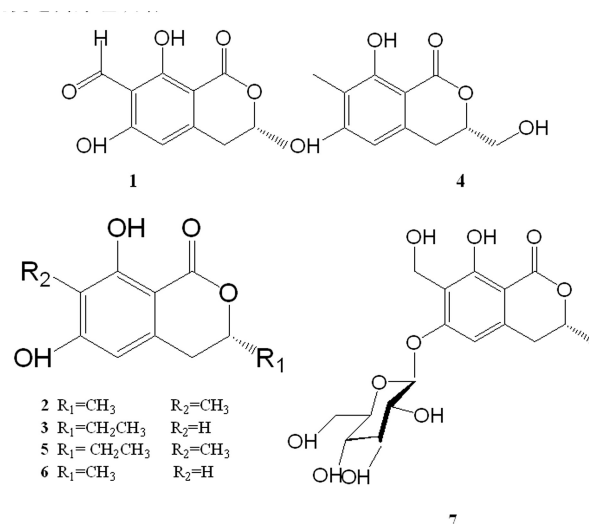


图1 美洲大蠊体内分得异香豆素类成分化学式

Fig.1 Chemical structures of isocoumarins from *Periplaneta America*

1.8 黄酮

2012年,河南科技大学的尹卫平等^[25]从美洲大蠊70%甲醇浸膏中分离得到2种异黄酮类成分(见图2),其中化合物1(左)为新的黄酮类物质,其对革兰氏阳性菌枯草芽孢杆菌有抑菌活性;化合物2(右)为高金雀花碱,常存在于豆科植物中,具有雌激素样作用。以上两种物质从昆虫美洲大蠊中获得尚属首次。

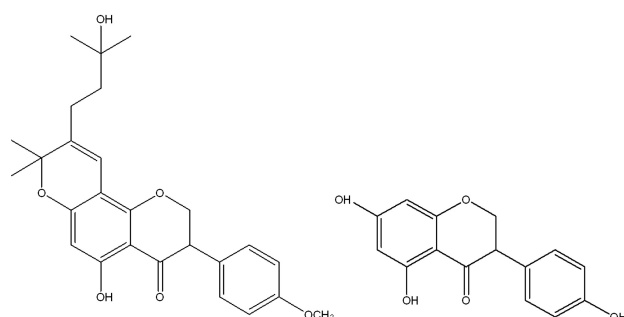


图2 美洲大蠊体内分得黄酮类成分化学式

Fig.2 Chemical structures of isoflavones from *Periplaneta America*

1.9 甾体类

甾体是一类具有较强生物活性的次生代谢产物,昆虫体内分布较为广泛的甾体类物质是蜕皮激素。美洲大蠊体内腺体主要合成 α -蜕皮激素^[26]。此外,尹卫平等^[25]从美洲大蠊的醇提取物中分离得到1个甾体样化合物,但其对革兰氏阳性菌和阴性菌均无敏感性。

1.10 萜类

萜类化合物在昆虫纲主要存在于性信息素和保幼激素中;前者多为单萜类成分,后者多为倍半萜类成分。目前已报道4种从美洲大蠊的体内分离的性信息素成分^[27],均为大牻牛儿烯类似物。保幼激素是控制昆虫生长和变态的重要激素,由咽侧体分泌而成。美洲大蠊的保幼激素主要存在于雌性成虫体内。

2 生物活性

通过对美洲大蠊相关制剂及药理研究分析,其生物活性主要集中在以下几个方面:对各种外伤、溃疡创面有良好的组织修复及抗炎消肿作用(商品名:康复新液);对抗肝组织纤维化活性(商品名:肝龙胶囊);保护受损心肌细胞作用(商品名:心脉隆注射液);抗肿瘤,增强免疫活性(商品名:消癥益肝片),近来有不少学者探究其显著药理活性的作用机制,已有相当数量的文献报道。

2.1 组织修复作用

以美洲大蠊多元醇和小分子肽为主成分的"康复新液"自上市以来临床疗效良好,副作用小。近来,通过对其药理机制的研究表明可能与调节创面免疫功能;促进肉芽组织增生;增加创面血管形成;促进创面生长因子的表达有关。

① 调节创面免疫功能:在创伤修复初期,最早产生的是局部急性炎症反应,释放大量的炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞),激活创面的免疫调控功能。陈晓红等[28,29]借助电离辐射损伤模型发现无论是单纯创伤还是辐射损伤,康复新液都能显著提升伤口炎症细胞的数量,前期以中性粒细胞为主,后期以巨噬细胞、淋巴细胞为主,还能改善中性粒细胞的自发运动和趋化运动功能,使其迅速进入伤口发挥吞噬作用,清除坏死组织,启动修复功能。

② 促进肉芽组织增生:康复新液中小分子肽含有表皮生长因子(EGF)^[30],研究表明^[31]EGF及其受体EGFR在损伤修复重建中起到重要作用。李玉庆^[32]通过PCR扩增检测用药大鼠口腔溃疡组织中EGF、EGFR mRNA的表达,结果成功得到454 bp长度的DNA片段,康复新组和EGF组均能检测到EGF mRNA的表达水平有明显升高,之间没有较大差异。提示康复新液能够提高EGF和EGFR的表达水平,促进肉芽组织增生,介导上皮细胞的促黏膜修复作用。

③ 增加创面血管形成。张俊等^[33]研究康复新液对大鼠皮肤切割伤痂下愈合的影响,愈合组织病理切片经HE染色后观察到康复新高、低剂量组肉芽组织都很丰富,新生毛细血管多,周围浸润的炎性细胞减少。肖敏等^[34]发现康复新液可以上调VEGF的表达水平,促进细胞和毛细血管的增殖生长以及血液循环和营养运输,加速创面代谢。

④ 调节创面生长因子的表达。大量实验表明美洲大蠊提取物对创面多种细胞因子表达有调节作用,如增强bFGF, TNF, EGF和HGF的表达,抑制IL-8, PGE2, MMPs-3, MMPs-13的表达等^[35-37]。

2.2 抗炎消肿作用

有学者^[38,39]采用二甲苯致大鼠耳肿胀和角叉菜胶致小鼠足跖肿胀模型研究美洲大蠊提取物CII-3(多肽含量>60%)抗急性炎症的效果及作用机制,结果显示CII-3能明显减轻症状,并且可以降低炎症部位的PGE2、组胺、MDA的含量,提高SOD活性,现代研究已经证实^[40]PGE2是一种重要的炎症介质,参与一系列生理和病理过程;组胺通过H1受体效应刺激平滑肌收缩,毛细管舒张,血管壁渗透压增加,是炎症的产生机制之一;MDA与SOD均与氧自由基脂质过氧化代谢有关,这也是加重炎症反应的诱因^[41],由此可以得出美洲大蠊能够抗炎消肿的作用机制与抑制细胞源性炎症介质和清除活性氧自由基有关。

2.3 抗纤维化作用

肝纤维化是肝脏内细胞外基质过度沉积的一种损伤修复反应,是各种慢性肝炎进展为肝硬化的共同病理基础及必经途径。以美洲大蠊粘多糖氨基酸和复合核苷类为主成分的国家二类新药"肝龙胶囊"对其有明显的抑制作用^[4]。经探究,其可能与脂质过氧化反应、降低肝纤维细胞因子表达水平、阻滞MAPK信号通路有关。

张鹏等^[42]观测美洲大蠊提取物对免疫性肝损伤小鼠肝脏组织中MDA、SOD、GSH水平的作用,发现所有给药组的MDA水平均下降,SOD、GSH水平均升高,提示其抗纤维化活性可能与抗脂质过氧化反应和清除肝内自由基生成有关,这与2.2中实验结果一致。刘丽辉等^[43]及马得宏等^[44]从肝纤维化细胞因子的表达差异研究美洲大蠊提取物(肝龙胶囊原药)对CCL4所致肝纤维化大鼠的影响。结果表明,给药组的肝纤四指标(HA、LN、PCIII、CIV)显著降低,同时肝脏组织中的TIMP-1、TGF- β 1表达减少, α -SMA及NF- κ B表达呈弱阳性。推断其可能通过降低TGF- β 1表达水平,减少TIMP-1基因表达,阻碍ECM的合成而发挥作用;也可能通过抑制IB激酶的活性,减弱NF- κ B的活化及向细胞核移位,阻止HSC及下游致炎因子的激活来实现抗纤维化功效。

另外,陈思如等^[45]建立HSC体外肝纤维化细胞模型,考察美洲大蠊提取物(肝龙胶囊原药)的作用机制是否与MAPK(ERK1/2)信号通路有关。实验结果显示,各浓度的美洲大蠊提取物均能抑制HSC细胞的增殖;24 h后可以促进HSC细胞凋亡,阻滞细胞周期于G0/G1期。用免疫荧光细胞化学染色法测试其亦能降低 α -SMA及I、III型胶原表达水平;经PDF作用24 h后,HSC-T6细胞p-ERK1/2的磷酸化水平明显升高,用美洲大蠊提取物及ERK通路阻滞剂PD98059干预后ERK1/2的磷酸化水平明显降低,由此认为美洲大蠊可以抑制PDGF刺激的大鼠HSC细胞增殖,推断其抗肝纤维化机制与MAPK(ERK1/2)信号通路有关。

2.4 心肌保护作用

临床应用表明^[46],以美洲大蠊体内活性成分-复合核苷碱基和结合氨基酸制成的"心脉隆"注射液对动脉粥样硬化,急性心肌梗死,慢性心力衰竭以及缺血性心肌病有显著的辅助疗效。一些实验^[47,48]证实"心脉隆"注射液能促进心肌细胞Ca²⁺内流,持久增加心脏的正性肌力;扩张冠状动脉,增加血流量,抑制氧自由基介导的心肌损伤;此外还有扩张肺、肾脏血管,降低体动脉压的作用。经研究表明其可能与减少心肌NF- κ B的表达,降低TNF- α ^[49]与MMP-9^[15]水平有关。

2.5 抗肿瘤作用

美洲大蠊抗肿瘤活性是最近兴起的研究热点,研究表明^[50-52],美洲大蠊对呼吸、消化、生殖系统等多种肿瘤细胞株有细胞毒性;体内试验^[53]也证实,美洲大蠊提取物有较高的抑瘤作用,能提升脏器指数。其作用机制可能有以下几方面:① 阻滞细胞周期于G0/G1, G2/M期,抑制肿瘤增殖^[54]。② 通过线粒体途径诱导肿瘤细胞凋亡^[55]。③ 增加凋亡基因Bax、Fas、FasR、p53及肿瘤坏死因子TNF- α 的蛋白表达,减弱抗凋亡蛋白Bcl-2的表达^[56,57]。④ 抑制肿瘤血管生成^[58]。⑤ 增强巨噬细胞的吞噬能力,促进淋巴细胞的转化反应,升高荷瘤小鼠的细胞因子IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α 的水平来提升机体免疫能力^[59]。

3 展望

美洲大蠊是云南当地少数民族的验方,主要用于溃烂创面愈合。伤口愈合从药理机制来看,需要有抗炎,抗菌,消肿,组织修复等多功效^[59]协同完成,另有现代研究表明抗炎与抗肿瘤的作用通路^[60]密切相关,由此推测美洲大蠊各主要活性之间具有密切联系。近来陆续有研究发现其对某些病毒(HSV-2, HIV等)也有着良好的抑制作用^[61, 62],可能与提高机体免疫能力有关,还有一些学者报道了美洲大蠊对机体的双向调节作用^[63, 64],这些都有待进一步研究。随着对其化学成分研究的深入,发现美洲大蠊提取物的生物活性部位富集小分子肽(60%以上),且其含量与活性存在一定联系^[65, 66],今后对美洲大蠊体内活性肽的分离与鉴定也将成为研究热点之一。相信随着技术手段的日新月异,美洲大蠊的活性成分会尽早被确证,其显著药理活性的作用机制也必将得到完整的阐释,美洲大蠊作为最古老的中药之一将得到更有效的开发利用。

参考文献(References)

- [1] 汤雁利, 李罡, 李启艳. 康复新液作用的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2014, 29(1): 103-106
Tang Yan-li, Li Gang, Li Qi-yan. Research advances in pharmacological action of Kangfuxin [J]. Northwest pharmaceutical journal, 2014, 29(1): 103-106
- [2] 胡长军. 心脉隆注射液的研究进展综述 [J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(4): 84-85
Hu Chang-jun. Research advances of Xinmailong injection [J]. Chin Med J Res Prac, 2013, 27(4): 84-85
- [3] 罗廷顺, 高孟婷, 马芳芳, 等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10): 5933-5935
Luo Ting-shun, Gao Meng-ting, Ma Fang-fang, et al. Research Advances in Pharmacological Action and Clinical Application of *Periplaneta Americana* [J]. Journal of Anhui Agri. Sci, 2012, 40(10): 5933-5935
- [4] 李树楠, 胡忠. 一种治疗慢性乙型肝炎药物 [P]. CN 1424052 A 2003-6-18
Li Shu-nan, Hu Zhong. A pure Chinese medicine preparation in treating chronic hepatitis B[P]. China, 1424052A 2003-6-18
- [5] 孙龙, 冯颖, 何钊, 等. 蟑螂水溶性多糖提取、分析及免疫活性研究 [J]. 林业科学研究, 2009, 22(2): 256-261
Sun Long, Feng Ying, He zhao, et al. Study on Extraction Analysis of Water-soluble Polysaccharide from Cockroaches and Its Immunologic Activities[J]. Forest Research, 2009, 22(2): 256-261
- [6] Andre VF, Glaucia RO, Danielle MP, et al. Heparan sulfate is the main sulfated glycosaminoglycan species in internal organs of the male cockroach, *Periplaneta Americana*[J]. Micron, 2006, 37: 41-46
- [7] 肖培云, 杨永寿, 施贵荣, 等. 美洲大蠊药材中氨基酸含量的柱前衍生化高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(3): 525-526
Xiao Pei-yun, Yang Yong-shou, Shi Gui-rong, et al. Determination of Amino Acids in *Periplaneta americana* by Ppre-column Derivatization HPLC [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2012, 23(3): 525-526
- [8] 杨芳, 邵金良, 汪庆平, 等. 美洲大蠊水解氨基酸含量测定及营养评价[J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(1): 9-11
Yang Fang, Shao Jin-liang, Wang Qing-ping, et al. Analysis of Hydrolyzed Amino Acids in *Periplaneta Americana* and Its Nutritional Evaluation [J]. Amino Acids & Biotic Resources, 2010, 32(1): 9-11
- [9] 吴红梅. 上市品种“康复新液”的药学再评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013
Wu Hong-mei. The Pharmaceutical re-evaluation of listed-species "Kangfuxin Liquid"[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2013
- [10] Predel R, Nachman RJ, Gade G. Myostimulatory neuropeptides in cockroaches: structures, distribution, pharmacological activities, and mimetic analogs[J]. J Insect Physiol, 2001, 47(4-5): 311-324
- [11] 蓝江林. 美洲大蠊抗菌肽的研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2003
Lan Jiang-lin. Study on antibacterial peptide of *Periplaneta Americana* L[D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2003
- [12] 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
Huang Bo, Jing Yong, Zhang Xiu-juan, et al. Determination of Uracil, Hypoxanthine and Inosine in *Periplaneta Americana* by HPLC [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2014, 37(9): 1537-1540
- [13] 张利, 李惠. HPLC 法同时测定康复新液中尿嘧啶、次黄嘌呤及肌苷含量[J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1265-1267
Zhang Li, Li Hui. Determination of Uracil, Hypoxanthine and Inosine in Kangfuxin Liquids by HPLC [J]. China Pharmacist, 2012, 15(9): 1265-1267
- [14] 李树楠, 胡忠. 心脉隆浸膏及心脉隆药用制剂 [P]. CN 94118839.6 1996-06-12
Li Shu-nan, Hu Zhong. The medicinal agents in the treatment of cardiovascular disease[P]. China, 94118839.6 1996-06-12
- [15] 赵楚敏, 王希柱, 郭永辉, 等. 心脉隆对心力衰竭患者血清 MMP-9 的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2014, 17(2): 173-176
Zhao Chu-min, Wang Xi-zhu, Guo Yong-hui, et al. The effect of Xinmailong on matrix metalloproteinases-9 in patients with congestive heart failure (CHF)[J]. Chinese Journal of Coal Industry Medicine, 2014, 17(2): 173-176
- [16] 蒙松年, 肖小芹, 汪世平, 等. 美洲大蠊中脂溶性化学成分 GC-MS 研究[J]. 中南药学, 2008, 6(1): 23-25
Meng Song-nian, Xiao Xiao-qin, Wang Shi-ping, et al. Liposoluble chemical constituents of *periplaneta americana* by GC-MS[J]. Central South Pharmacy, 2008, 6(1): 23-25
- [17] 梅明, 李楠, 邹俊波, 等. 不同前处理方法对美洲大蠊油脂 GC-MS 分析影响[J]. 现代中药研究与实践, 2014, 28(2): 27-30
Mei Ming, Li Nan, Zou Jun-bo, et al. Effects of Different Pretreatment Methods on *Periplaneta americana* Oil Compounds by GC-MS [J]. Chin Med J Res Prac, 2014, 28(2): 27-30
- [18] 李树楠, 李辉, 张华明, 等. 美洲大蠊中促进肉芽生长成分的研究 [J]. 云南医药, 1987, 89(3): 174-177
Li Shu-nan, Li Hui, Zhang Hua-ming, et al. Study on the ingredients to promote the growth of granulation of *Periplaneta Americana* [J]. Medicine and Pharmacy of Yunnan, 1987, 69(3): 174-177
- [19] 焦春香, 张成桂, 刘光明, 等. 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

- Jiao Chun-xiang, Zhang Cheng-gui, Liu Guang-ming. The GC-MS analysis of the volatile composition in water-soluble components of alcohol extraction from *Periplaneta Americana* [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2012, 23(11): 2797-2798
- [20] 肖培云, 杨永寿, 李树楠. 不同养殖场美洲大蠊中甘露醇的含量测定[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(2): 156-158
- Xiao Pei-yun, Yang Yong-shou, Li Shu-nan. Determination of Mannitol in *Periplaneta Americana* from Different Field Breeding[J]. Chin JMAP, 2012, 29(2): 156-158
- [21] 蒋文贤, 罗世林, 王英, 等. 美洲大蠊的化学成分[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2015, 36(4): 294-301
- Jiang Wen-xian, Luo Shi-lin, Wang Ying, et al. Chemical constituents from *Periplaneta Americana* [J]. Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition), 2015, 36(4): 294-301
- [22] 葛海霞, 王礼琛. 2 (1H)-喹啉酮类化合物的药理活性及构效关系[J]. 药学进展, 2005, 29(7): 309-315
- Ge Hai-xia, Wang Li-chen. Pharmacological Activities and Structure-activity Relationship of 2 (1H)-quinolinone Compounds[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2005, 29(7): 309-315
- [23] Luo Shi-lin, Huang Xiao-jun, Wang Ying, et al. Isocoumarins from American cockroach (*Periplaneta americana*) and their cytotoxic activities[J]. Fitoterapia, 2014, 95: 115-120
- [24] 徐小军, 王光强, 吴元峰, 等. 一种二氢异香豆素葡萄糖苷化合物及其制备方法与应用[P]. CN 102108090 B 2009-12-23
- Xu Xiao-jun, Wang Guang-qiang, Wu Yuan-feng, et al. The preparation method and application for a kind of dihydroisoxazole coumarin glucoside[P]. China, 102108090 B 2009-12-23
- [25] 尹卫平, 姜亚玲, 李鹏飞, 等. 昆虫美洲大蠊天然产物的研究及其化学分类学意义[J]. 河南科技大学学报(自然科学版), 2012, 33(5): 101-105
- Yin Wei-ping, Jiang Ya-ling, Li Peng-fei, et al. Insect Nature Products from *Periplaneta Americana*, Blattidae and Their Chemotaxonomic Significance [J]. Journal of Henan University of Science and Technology, 2012, 33(5): 101-105
- [26] 何兰, 姜志宏. 天然产物资源化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2008: 630
- He Lan, Jiang Zhi-hong. Resources Chemistry of Animal Products [M]. Beijing: Science Press, 2008: 630
- [27] Kapitsky SV, Zhukovskaya MI. New analogs of sex pheromones American Cockroach (*Periplaneta americana*): behavioral and electroantennographic study[J]. Pheromones, 1999, 6: 3-14
- [28] 陈晓红, 程天民, 艾国平. 中离辐射对伤口中性粒细胞的影响及康复新的保愈作用[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(3): 287-289
- Chen Xiao-hong, Cheng Tian-min, Ai Guo-ping. Effects of systemic irradiation and W11-a12 on neutrophils in wounds [J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2001, 23(3): 287-289
- [29] 陈晓红, 孙仁山, 程天民, 等. 全身辐射损伤大鼠伤口中性粒细胞凋亡及 W11-a12 促进伤口愈合的作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9 (2): 108-110
- Chen Xiao-hong, Sun Ren-shan, Cheng Tian-min, et al. Neutrophil apoptosis in wound of irradiated rats and effects of W11-a12 in accelerating wound healing [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(2): 108-110
- [30] 陈新, 王洪, 张艳萍. 康复新液的最新临床应用 [J]. 中国医药指南, 2008, 6(17): 89-96
- Chen Xin, Wang Hong, Zhang Yan-ping. The new clinical application of Kangfuxin Liquid[J]. Guide of China Medicine, 2008, 6(17): 89-96
- [31] 张辉. 苯氧丙胺类化合物的合成及对胃溃疡大鼠胃粘膜 EGF 和 EGFR 表达的影响[D]. 沈阳: 东北大学, 2009
- Zhang Hui. Phenoxypropylamine: Synthesis and Effect on Expression of the Gastric Mucosa of EGF and EGFR in Rat with Gastric Ulcer [D]. Shenyang: Northeastern University, 2009
- [32] 李玉庆. 康复新液治疗口腔溃疡作用机制的初步探讨 [D]. 济南: 山东大学, 2012
- Li Yu-qing. Study on the Mechanism of Kangfuxin Solution in Treatment of Oral ulcer[D]. Jinan: Shandong University, 2012
- [33] 张俊, 孟令贺, 单士军, 等. 康复新液对实验性大鼠皮肤切割伤痂下愈合的影响[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(3): 192-195
- Zhang Jun, Meng Ling-he, Shan Shi-jun, et al. Effect of Kangfuxin liquid on subcrustal wound healing of rat [J]. Journal of Tianjin Medical University, 2014, 20(3): 192-195
- [34] 肖敏. 蠅蠊提取液治疗皮肤慢性溃疡的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012
- Xiao Min. The research of chronic skin ulcer treated by cockroach extract liquid[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2012
- [35] 刘童婷, 黄秀深, 陈瑾, 等. 康复新液对大鼠乙酸烧灼型胃溃疡模型胃黏膜修复机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23 (12): 3028-3030
- Liu Tong-ting, Huang Xiu-shen, Chen Jin, et al. Study on the Mechanisms of Kangfuxin Solution in the Treatment of acetic acid-burning induced ulcer in Rats [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2012, 23(12): 3028-3030
- [36] 林海玲, 李国坚, 吴继周. 磷酸铝凝胶、康复新液对溶血卵磷脂相关反流性食管炎模型大鼠食管组织学和 IL-8, PGE2 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 573-577
- Lin Hai-ling, Li Guo-jian, Wu Ji-zhou. Effect of aluminum phosphate gel and Kangfuxin on esophageal pathology and IL- 8 and PGE2 expressions in a rat model of reflux esophagitis[J]. J South Med Univ, 2015, 35(4): 573-577
- [37] 郑重, 陈维雄, 陈尼维, 等. 康复新液对急性大鼠实验性结肠炎作用机制的研究[J]. 胃肠病学, 2008, 13(1): 31-34
- Zheng Zhong, Chen Wei-xiong, Chen Ni-wei, et al. Study on the Mechanisms of Kangfuxin Solution in the Treatment of Acute Experimental Colitis in Rats [J]. Chin J Gastroenterol, 2008, 13(1): 31-34
- [38] 陈俊雅, 李洪文, 吴道勋, 等. 美洲大蠊提取物 CII-3 抗炎作用及机制研究[J]. 大理学院学报, 2015, 14(2): 8-11
- Chen Jun-ya, Li Hong-wen, Wu Dao-xun, et al. Study on effects of the extracts of *Periplaneta americana* CII3 on anti-inflammation and mechanism[J]. Journal of Dali University, 2015, 14(2): 8-11
- [39] 肖小芹, 汪世平, 徐绍锐, 等. 美洲大蠊提取物抗炎、镇痛作用的实验研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2007, 2(2): 140-143
- Xiao Xiao-qin, Wang Shi-ping, Xu Shao-rui, et al. Study on effects of the extracts of *Periplaneta americana* on anti-inflammation and analgesia action[J]. Journal of Pathogen Biology, 2007, 2(2): 140-143
- [40] David EG, Armen HT, Ehrin JA, et al. Principles of Pharmacology

- [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009: 663
- [41] 赵芳. 慢性呼吸衰竭患者血清 MDA、SOD、GSH-Px 水平的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2008
- Zhao Fang. Study on the Serum Levels of MDA, SOD, GSH-Px of Patients with Chronic Respiratory Failure [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2008
- [42] 张鹏, 王佳佳, 方海明, 等. 美洲大蠊及其不同提取物对急性免疫性肝损伤保护作用比较 [J]. 安徽医学大学学报, 2014, 49(1): 59-63
- Zhang Peng, Wang Jia-jia, Fang Hai-ming, et al. Comparison of different extracts of *Periplaneta americana* and its protective effects on Acute Immunological Liver [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2014, 49(1): 59-63
- [43] 刘丽辉. 美洲大蠊提取物对四氯化碳致大鼠肝纤维化的作用及机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014
- Liu Li-hui. American cockroach extract on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats and its mechanism [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014
- [44] 马得宏. 美洲大蠊提取物粘多糖对大鼠免疫性肝纤维化的作用及机制研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2013
- Ma De-hong. The sticky sugar glycine of extracted from *Periplaneta Americana* effect on immune hepatic fibrosis in rats and the mechanism research [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2013
- [45] 陈思如. 美洲大蠊提取物抗肝纤维化机理的体外研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- Chen Si-ru. Study on the Mechanism of Abstract of *Periplaneta Americana* on Anti-hepatic fibrosis in Vitro [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2014
- [46] 张利. 心脉隆注射液的药理作用和临床疗效 [J]. 医学导报, 2001, 20(4): 250
- Zhang Li. The pharmacological effects and clinical efficacy of Xinmailong Injection [J]. Herald of Medicine, 2001, 20(4): 250
- [47] 冯玉平, 郑子龙, 钟丽华, 等. 心脉隆注射液对冠心病患者血清 hsCRP、BNP 及 LDL-C 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(9): 1089-1090
- Feng Yu-ping, Zheng Zi-long, Zhong Li-hua, et al. The influence of Xinmailong injection on hsCRP, BNP and LDL-C in patients with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Integrative on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2015, 13(9): 1089-1090
- [48] 吴佳铭, 尹中, 杜立建. 心脉隆联合多巴酚丁胺治疗慢性心功能不全疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(28): 3091-3094
- Wu Jia-ming, Yin Zhong, Du Li-jian. Observation of curative effect of Xinmailong combined with dobutamine on chronic cardiac dysfunction [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2012, 21(28): 3091-3094
- [49] 张丽娟, 钟荣梅, 吴星恒. 心脉隆对窒息新生鼠心肌 NF- κ B 和 TNF- α 的影响 [J]. 南昌大学学报医学版, 2011, 51(3): 14-18
- Zhang Li-juan, Zhong Rong-mei, Wu Xing-heng. Effects of Xinmailong on Expression of NF- κ B and TNF- α in Myocardium of Asphyxiated Neonatal Rats [J]. Journal of Nanchang University (Medical Sciences), 2011, 51(3): 14-18
- [50] 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]. 药学研究, 2009, 18(9): 11-12
- He Zheng-chun, Wang Xiao-yu, Yang Lei-xiang, et al. Research on Digestive System Tumor Cytotoxicity of Extracts from *Periplaneta Americana* [J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2009, 18 (9): 11-12
- [51] 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
- He Zheng-chun, Wang Xiao-yu, Yang Lei-xiang, et al. Study on system genitale tumor cell cytotoxicity of extracts from *Periplaneta americans* [J]. Northwest pharmaceutical journal, 2009, 24 (4): 271-272
- [52] 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
- He Zheng-chun, Wang Xiao-yu, Hu Ming-hui, et al. Study on respiratory system tenor cell cytotoxicity of extracts from *periplaneta Americana* [J]. Chin J Mod Drug Appl Apr, 2009, 3(7): 1-2
- [53] 张丹, 孙玉红, 李茂, 等. 美洲大蠊多肽提取物对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(6): 681-686
- Zhang Dan, Sun Yu-hong, Li Mao, et al. Effects of *Periplaneta americana* polypeptide extracts on tumor growth and immune function in tumor-bearing mice [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2015, 24(6): 681-686
- [54] 蒋永新, 王熙才, 金从国, 等. 康复新体外诱导胃癌 BGC-823 细胞凋亡的实验研究 [J]. 昆明医学院学报, 2006, 27(2): 5-9
- Jiang Yong-xin, Wang Xi-cai, Jin Cong-guo, et al. An Experimental Study of Traditional Chinese Medicine Kangfuxin Inducing Apoptosis In Vitro of Peptic Carcinoma Cell Line BGC-823 [J]. Journal of Kunming Medical College, 2006, 27(2): 5-9
- [55] 董京千. 美洲大蠊提取物诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及作用机制的初步研究 [D]. 锦州: 辽宁医学院, 2013
- Dong Jing-qian. Studies on Apoptosis of Human Hepatoma Cells SMMC-7721 Induced by *Periplaneta Americana* Extract [D]. Jinzhou: Liaoning Medical University, 2013
- [56] 王晶, 李鑫. 美洲大蠊提取物对人肝癌细胞 Bet-7402 作用机制的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(10): 876-880
- Wang Jing, Li Xin. Effects of *Periplaneta Americana* L. Extract on Human Hepatoma Cells Bel-7402 [J]. Chin JMAP, 2012, 29 (10): 876-880
- [57] 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]. 昆明医学院学报, 2007, (5): 13-16
- Jiang Yong-xin, Wang Xi-cai, Jin Cong-guo, et al. The Inhibitory Effect of *Periplaneta Americana* Extract on Lewis Lung Cancer in Mice [J]. Journal of Kunming Medical College, 2007, (5): 13-16
- [58] 陈俊雅, 耿玲, 张旭强, 等. 美洲大蠊提取物 CII-3 对 H22 肝癌小鼠血管生成作用的研究 [J]. 肿瘤学杂志, 2012, 18(4): 274-276
- Chen Jun-ya, Geng Ling, Zhang Xu-qiang, et al. Effect of *Periplaneta Americana* Extract CII-3 on Angiogenesis in H22 Hepatoma-bearing Mice [J]. Journal of Chinese Oncology, 2012, 18(4): 274-276
- [59] 冯志凯, 刘华. 伤口愈合机制的研究进展 [J]. 中华外科杂志, 2012, 50(4): 368-372
- Feng Zhi-kai, Liu Hua. Research progress of wound healing

- mechanism[J]. Chinese Journal of Surgery, 2012, 50(4): 368-372
- [60] 唐华荣, 温武军, 杨贵文. EGCG 抗炎及抗肿瘤活性的相关性[J]. 科技信息, 2010, 36: 494
- Tang Hua-rong, Wen Wu-jun, Yang Gui-wen. The correlation of EGCG anti-inflammatory and anti-tumor activity [J]. Science & Technology Information, 2010, 36: 494
- [61] 普小菲, 罗亦佳, 彭丽, 等. 美洲大蠊提取物 C II -3 体内外抗 HSV-2 实验研究[J]. 大理学院学报, 2014, 13(10): 5-9
- Pu Xiao-fei, Luo Yi-jia, Peng Li, et al. Experimental Study on Anti-HSV-2 Effect of CII-3 Extracted from *Periplaneta Americana* in Vitro and in Vivo[J]. Journal of Dali University, 2014, 13(10): 5-9
- [62] 何正春, 胡明辉, 王晓雨, 等. 美洲大蠊提取物对 3 株人及小鼠白血病细胞的细胞毒性研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(5): 56-57
- He Zheng-chun, Hu Ming-hui, Wang Xiao-yu, et al. Study on human and mouse leukemia cells cytotoxicity of extracts from *periplaneta Americana* [J]. Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica, 2009, 30(5): 56-57
- [63] 苏金仁, 陈瑾, 黄秀深, 等. 康复新液对大鼠胃溃疡病理瘢痕形成的影响[J]. 中药材, 2013, 36(6): 979-982
- Su Jin-ren, Chen Jin, Huang Xiu-shen, et al. Effect of Kangfuxin Liquid on the pathology of rat gastric ulcer scar formation[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2013, 36(6): 979-982
- [64] 赖泳, 李同翠, 罗爱俊, 等. 美洲大蠊提取物对四氧嘧啶性糖尿病小鼠作用研究[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(6): 3364-3365+3367
- Lai Yong, Li Tong-cui, Luo Ai-jun, et al. Experiment of *Periplaneta americana* Extracts on Diabetic Mice Induced by Alloxan [J]. Journal of Anhui Agri Sci, 2012, 40(6): 3364-3365+3367
- [65] 黄晶, 梅明, 许润春, 等. 美洲大蠊提取物抗肝损伤药效比较及工艺评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 36(6): 979-982
- Huang Jing, Mei ming, Xu Run-chun, et al. Comparison of Effects Against Hepatic Injury among *Americana* Linn Extracts and Evaluation of Extraction Processes [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 36(6): 979-982
- [66] 何旭, 普小菲, 李娇, 等. 美洲大蠊提取物对 S180 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 179-182
- He Xu, Pu Xiao-fei, Li Jiao, et al. Effect of Extractive from *Periplaneta americana* on Immune on and Inhibitory Tumor Action in S180-bearing Mice [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(15): 179-182

(上接第 3159 页)

- Wu Zhao-su, Yao Chong-hua, Zhao Dong, et al. Multiprovincial monitoring of trends and determinants in cardiovascular diseases (Sino-MONICAproject)- II . Result of risk factor monitoring [J]. Chin J Cardiol, 1997, 25(4): 255-259
- [24] 安伟锋, 张雷, 王培玉. 河南省郑州市中年人缺血性心脏病发病危险评估[J]. 中国健康教育, 2011, 27(1): 21-24
- An Wei-feng, Zhang Lei, Wang Pei-yu. A study on risk evaluation of ischemic cardiovascular diseases among middle-aged resident in Zhengzhou Henan Province[J]. Chinese Journal of Health Education, 2011, 27(1): 21-24
- [25] 李慧凤, 王萍, 王鸿雁, 等. " 国人缺血性心血管病十年发病危险评估方法 " 在青岛地区的临床应用及分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 178-180
- Li Hui-feng, Wang Ping, Wang Hong-yan, et al. Perform analyse on the predictive model of ischemic cardiovascular diseases in Qingdao [J]. Chin J Cardiol, 2005, 33(2): 178-180