

活血散中6种透皮药物成分对软组织损伤修复中成纤维细胞的影响

徐凡舒 王松立 张文龙 钱卫庆

南京中医药大学附属南京中医院, 江苏南京 210000

[摘要] 目的 研究活血散中6种透皮药物成分对软组织损伤修复的作用。方法 通过划痕法和D-半乳糖法建立人成纤维细胞(HFF-1)体外损伤模型, CCK8法检测活血散中的6种药物透皮成分对细胞增殖活性的影响。配置6种药物单体溶液, 分别处理造模后细胞, Western blot法测量血管内皮生长因子(VEGF)、表皮细胞生长因子(EGF)蛋白表达水平, 酶联免疫吸附试验法测定羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、前列腺素E₂(PGE₂)含量。结果 CCK8实验确定了后续实验安全浓度: 40 μ mol/L 香豆素、80 μ mol/L 葫芦巴碱、160 μ mol/L 齐墩果酸、40 μ mol/L 小檗碱、160 μ mol/L 肤子皂苷、40 μ mol/L 芦丁。实验发现, 划痕造模组、D-半乳糖造模组 VEGF 和 EGF 蛋白表达水平高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组、D-半乳糖造模组比较, 葫芦巴碱组、齐墩果酸组、小檗碱组 VEGF 与 EGF 蛋白表达水平降低($P < 0.05$)。划痕造模组、D-半乳糖造模组羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶表达量高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组比较, 齐墩果酸组、小檗碱组、地肤子皂苷组、芦丁组中羟脯氨酸表达量降低, 香豆素组、齐墩果酸组、小檗碱组 I型胶原酶表达量降低, 小檗碱组、芦丁组 III型胶原酶表达量降低($P < 0.05$)。与D-半乳糖造模组比较, 芦丁组 III型胶原酶表达水平降低($P < 0.05$)。划痕造模组、D-半乳糖造模组 IL-1 β 、IL-6、PGE₂表达量高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组比较, 芦丁组中 IL-1 β 的表达量降低, 小檗碱组、地肤子皂苷组、芦丁组中 IL-6 表达量降低, 小檗碱组、芦丁组中 PGE₂ 表达量降低($P < 0.05$)。与D-半乳糖造模组比较, 小檗碱组、地肤子皂苷组、芦丁组中 IL-6 和 PGE₂ 表达量降低($P < 0.05$)。结论 活血散中的6种药物透皮成分能够从减轻局部组织肿胀、改善病理状态、抑制局部炎症等多途径缓解急性损伤症状, 加快恢复速度, 是活血散治疗急性闭合性软组织损伤的效应物质。

[关键词] 活血散; 急性闭合性软组织损伤; 香豆素; 葫芦巴碱; 齐墩果酸; 小檗碱; 地肤子皂苷; 芦丁

[中图分类号] R274 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2026)03(c)-0045-07

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.25061307

Effect of six transdermal drug components in Huoxuesan on fibroblasts in soft tissue injury repair

XU Fanshu WANG Songli ZHANG Wenlong QIAN Weiqing

Nanjing Hospital of Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province, Nanjing 210000, China

[Abstract] Objective To investigate the effect of six transdermal drug components in Huoxuesan on the repair of soft tissue injuries. **Methods** An *in vitro* injury model of human fibroblasts (HFF-1) was established using the scratch assay and D-galactose assay. The CCK8 assay was employed to evaluate the effects of six transdermal drug components in

[基金项目] 江苏省南京市卫生科技发展项目(ZKX23050)。

[作者简介] 徐凡舒(2000.4-), 女, 南京中医药大学附属南京中医院2023级中西医结合临床专业在读硕士研究生, 主要从事中西医结合骨伤研究工作。

[通讯作者] 钱卫庆(1975.12-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事中西医结合骨伤研究工作。

Huoxuesan on cell proliferation activity. Six individual drug solutions were prepared and applied to modeled cells. Western blot measured vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor (EGF) secretion levels. Enzyme-linked immunosorbent assay quantified

hydroxyproline, type I collagenase, type III collagenase, interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, and prostaglandin E₂ (PGE₂) levels. **Results** The CCK8 assay determined the safe concentrations for subsequent experiments: 40 μ mol/L coumarin, 80 μ mol/L trigonelline, 160 μ mol/L oleanolic acid, 40 μ mol/L berberine, 160 μ mol/L momordin, and 40 μ mol/L rutin. The experiment revealed that the expression levels of VEGF and EGF proteins in the scratch model group and the D-galactose model group were higher than those in the blank control group ($P < 0.05$). Compared with the scratch model group and the D-galactose model group, the expression levels of VEGF and EGF proteins in the trigonelline group, the oleanolic acid group, and the berberine group decreased ($P < 0.05$). The expression levels of hydroxyproline, type I, and type III collagenases in the scratch model group and the D-galactose model group were higher than those in the blank control group ($P < 0.05$). Compared with the scratch model group, the expression levels of hydroxyproline in the the oleanolic acid group, the berberine group, the momordin group, and the rutin group decreased, the expression levels of type I collagenase in the coumarin group, the oleanolic acid group, and the berberine group decreased, and the expression level of type III collagenase in the berberine group and the rutin group decreased ($P < 0.05$). Compared with the D-galactose model group, the expression level of type III collagenase in the rutin group decreased ($P < 0.05$). The expression levels of IL-1 β , IL-6, and PGE₂ in the scratch model group and the D-galactose model group were higher than those in the blank control group ($P < 0.05$). Compared with the scratch model group, the expression level of IL-1 β in the rutin group decreased, the expression levels of IL-6 and PGE₂ in the berberine group, and rutin group momordin group decreased ($P < 0.05$). Compared with the D-galactose model group, the expression levels of IL-6 and PGE₂ in the berberine group, the momordin group, and the rutin group decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The six transdermal components of Huoxuesan can alleviate acute injury symptoms through multiple pathways, including reducing local tissue swelling, improving pathological conditions, and inhibiting local inflammation, thereby accelerating recovery. These components are the active substances responsible for the therapeutic effects of Huoxuesan in treating acute closed soft tissue injuries.

[Key words] Huoxuesan; Acute closed soft tissue injury; Coumarin; Trigonelline; Oleanolic acid; Berberine; Momordin; Rutin

急性闭合性软组织损伤是软组织或骨骼肌肉受到直接或间接暴力引起的一大类创伤综合征,组织受创后出现微循环障碍、无菌性炎症,致使局部组织肿胀疼痛,引起患者的运动功能障碍,对人体活动造成限制^[1]。其生理过程分为炎症期、增殖期、重塑期3个阶段,临床治疗主要遵循P.R.I.C.E原则(保护、休息、冰敷、加压包扎和抬高患肢),配合药物消炎镇痛。

在祖国医学中,这种外力损伤筋肉脉络,引起局部气血瘀滞的疾病,属于“筋伤”的范畴。相较于临床医学的疼痛治疗,中医以活血祛瘀、舒筋通络、消肿止痛为治则。而中医外治疗法的透皮给药可避免肝脏的首过效应和药物在胃肠道的降解,使药力直达病所,同时降低药物的毒性和不良反应,一次给药,即可使药物以恒定的速率进入体内,维持稳定的血药浓度。

活血散散剂(制剂批准文号:苏药制字Z04000807)处方源自南京市中医院名老中医多年临床经验,由刘寄奴、地肤子、半枝莲、虎杖、生南星、地鳖虫、黄柏组成,临床应用于跌打损伤、瘀血肿痛的治疗已有

40余年。课题组前期实验检测出了活血散外敷过程中透过皮肤,进入损伤局部组织内的药物成分有香豆素、葫芦巴碱、齐墩果酸、小檗碱、地肤子皂苷、芦丁^[2],但这些药物成分进入体内具体发挥怎样的生物学效应仍不明确,本研究旨在通过活血散透皮药物成分干预软组织损伤细胞模型,探究其主要效应成分,阐明相对应的生物学作用机制,为后期优化活血散组方、改善剂型及开发新药提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

HFF-1细胞购自上海中乔新舟生物科技有限公司。

胎牛血清(货号:A5256701)、低糖DMEM(货号:11885084)、PBS缓冲液(货号:13151014)均购自美国Gibco公司;CCK8试剂盒(货号:C0037)购自上海碧云天生物技术有限公司;人白细胞介素(interleukin,IL)-1 β 酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测试剂盒(货号:ED-10351)、IL-6 ELISA

检测试剂盒(货号:ED-10377)、I型胶原酶ELISA检测试剂盒(货号:ED-14658)、III型胶原酶ELISA检测试剂盒(货号:ED-14659)、人羟脯氨酸(hydroxyproline,Hyp)ELISA检测试剂盒(货号:WLCSJZF11186)购自厦门仑昌硕生物科技有限公司;表皮细胞生长因子(epidermal growth factor,EGF)抗体(货号:YP-Ab-03849)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)抗体(货号:YP-Ab-04724)购自深圳市优品生物科技有限公司;m-IgGkBP-HRP(货号:sc-516102)购自圣克鲁斯生物技术公司。

主要仪器:FC500型流式细胞仪购自美国贝克曼库尔特公司;CX41型普通倒置显微镜购自奥林巴斯光学技术公司;Heracell 150i型细胞培养箱购自赛默飞世尔科技有限公司;全波长酶标仪购自美国安捷伦科技有限公司;ChemiDoc XRS+型全自动化学发光凝胶成像分析系统购自伯乐生命医学产品有限公司;垂直电泳系统、转膜印迹系统购自伯乐生命医学产品有限公司;超纯水系统购自赛默飞世尔科技有限公司;冷冻离心机、低温离心机购自美国贝克曼库尔特公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养 复苏细胞,将HFF-1细胞置于含15%胎牛血清的DMEM高糖培养基,添加1%双抗溶液、1%丙酮酸钠(100 mmol/L),37℃和5%CO₂细胞培养箱中培养,细胞达到80%~90%时进行传代。每2 d更换1次培养基。

1.2.2 CCK8试剂盒检测 将第3代对数生长期的HFF-1细胞接种于96孔板,基于对同类植物化学物前期研究的文献调研,此类化合物(香豆素、葫芦巴碱、齐墩果酸、小檗碱、地肤子皂苷、芦丁)的细胞生物学效应通常在0~100 μmol/L浓度内得以观察^[3-4],为了确保能够覆盖所有测试化合物的潜在有效浓度,并探索其可能存在的细胞毒性效应,本研究设置了包含并略高于该常见范围的浓度梯度(10、20、40、80、160 μmol/L),与DMEM培养液进行配制,并设置0 μmol/L(仅加入完全培养液),每个浓度设置4个复孔。24 h后加入10% CCK8溶液,在培养箱内继续孵育1 h,使用酶标仪测定450 nm波长处各孔的吸光度值。

1.2.3 实验分组与处理 将细胞分为空白对照组、划痕造模组、D-半乳糖造模组、香豆素组、葫芦巴碱组、齐墩果酸组、小檗碱组、地肤子皂苷组、芦丁组,每组设置3个复孔。划痕造模组^[5]:用20 μl枪头在培养皿底部平行划3道直线痕(每道划痕间距为5 mm)造成机械损伤。PBS液清洗3遍以去除损伤的细胞碎片,添加新鲜培养基继续培养并进行后续实验。D-半乳糖造

模组^[6]:加入含0.25 mol/L D-半乳糖的完全培养基。为探究各药物组分的治疗作用,以划痕造模组或D-半乳糖造模组作为基准,根据CCK8结果,在造模后的细胞中分别加入40 μmol/L的香豆素、80 μmol/L的葫芦巴碱、160 μmol/L的齐墩果酸、40 μmol/L的小檗碱、160 μmol/L的地肤子皂苷、40 μmol/L的芦丁进行处理,比较各药物处理组各项指标的变化。

1.2.4 Western blot法测定VEGF、EGF蛋白表达水平 取出第3代对数生长期的HFF-1细胞,BCA法检测细胞蛋白浓度,95℃加热5 min使蛋白变性,配胶、蛋白上样、电泳、转膜后封闭,一抗(VEGF、EGF抗体1:1 000及GAPDH抗体1:20 000)4℃孵育过夜,HRP标记鼠二抗(1:5 000)室温孵育60 min并显影。

1.2.5 ELISA法测定羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶、IL-1β、IL-6、前列腺素E₂(prostaglandin E₂,PGE₂)含量 HFF-1细胞按“1.2.3”进行分组,加入待测样品100 μl进行处理。使用羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶、IL-1β、IL-6、PGE₂试剂盒,通过检测其水平,绘制出标准曲线。

1.3 统计学方法

采用GraphPad Prism 7.0软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

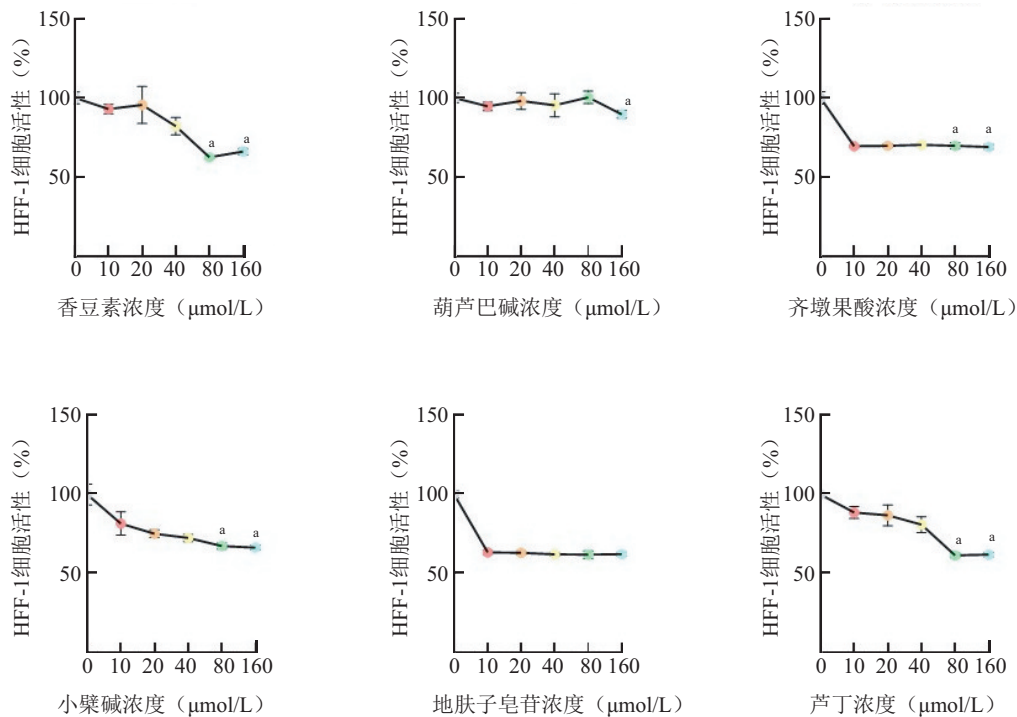
2 结果

2.1 6种药物组分对HFF-1细胞增殖活性的影响

与0 μmol/L比较,80、160 μmol/L香豆素,160 μmol/L葫芦巴碱,80、160 μmol/L小檗碱,80、160 μmol/L芦丁HFF-1细胞的增殖活性均降低($P < 0.05$)。见图1。基于以上结果,为在安全浓度内追求最大药理效应,本研究选择后续实验的药物浓度:40 μmol/L的香豆素、80 μmol/L的葫芦巴碱、160 μmol/L的齐墩果酸、40 μmol/L的小檗碱、160 μmol/L地肤子皂苷、40 μmol/L的芦丁。

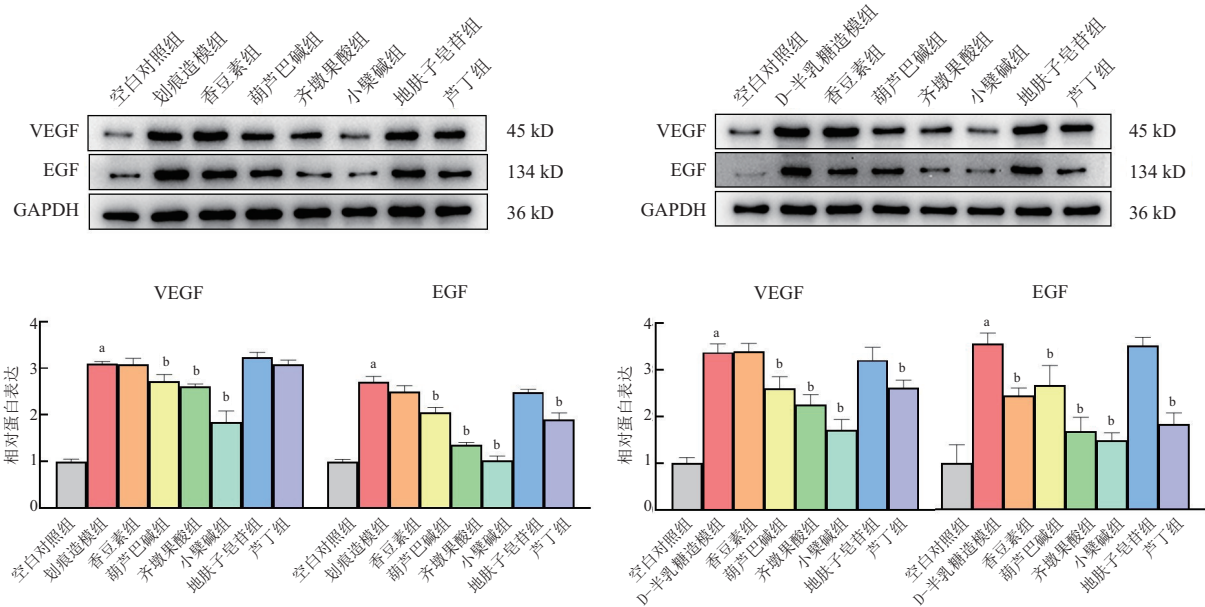
2.2 6种药物组分对各组细胞生长因子分泌的影响

划痕造模组、D-半乳糖造模组VEGF和EGF蛋白表达水平高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组比较,葫芦巴碱组、齐墩果酸组和小檗碱组VEGF蛋白表达水平降低,葫芦巴碱组、齐墩果酸组、小檗碱组、芦丁组EGF蛋白表达水平降低($P < 0.05$);与D-半乳糖造模组比较,葫芦巴碱组、齐墩果酸组、小檗碱组、芦丁组VEGF蛋白表达水平降低($P < 0.05$),香豆素组、葫芦巴碱组、齐墩果酸组、小檗碱组、芦丁组EGF蛋白表达水平降低($P < 0.05$)。见图2。



与0 μmol/L比较, * $P < 0.05$ 。

图1 不同浓度的药物单体溶液对HFF-1细胞增殖活性影响($n=4$)



与空白对照组比较, * $P < 0.05$; 与造模组比较, ^b $P < 0.05$ 。VEGF: 内皮生长因子; EGF: 表皮细胞生长因子。

图2 各组血管VEGF、EGF蛋白表达比较($n=3$)

2.3 6种药物组分对各组细胞羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶表达的影响

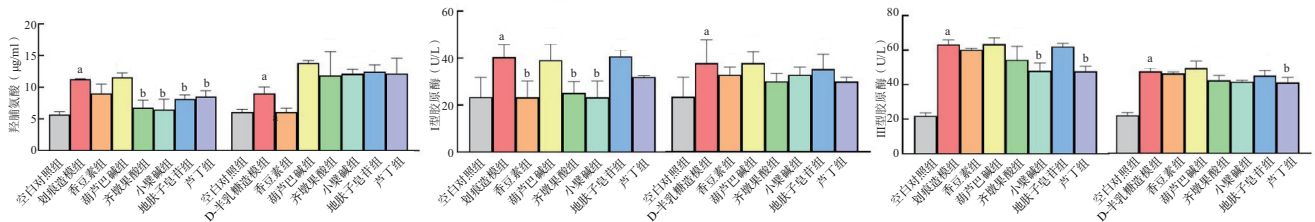
划痕造模组、D-半乳糖造模组羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶表达量高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组比较, 齐墩果酸组、小檗碱组、地肤子皂

苷组、芦丁组中羟脯氨酸表达量降低, 香豆素组、齐墩果酸组、小檗碱组I型胶原酶表达量降低, 小檗碱组、芦丁组III型胶原酶表达量降低($P < 0.05$)。与D-半乳糖造模组比较, 芦丁组中III型胶原酶表达水平降低($P < 0.05$)。见图3。

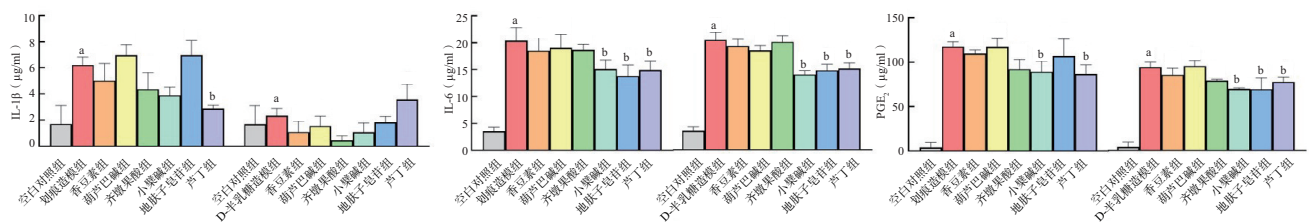
2.4 6种药物组分对各组细胞炎症因子IL-1 β 、IL-6、PGE₂表达的影响

划痕造模组、D-半乳糖造模组 IL-1 β 、IL-6、PGE₂表达量高于空白对照组($P < 0.05$)。与划痕造模组比较, 芦丁组中 IL-1 β 的表达量降低, 小檗碱

组、地肤子皂苷组、芦丁组中 IL-6 表达量降低, 小檗碱组、芦丁组中 PGE₂ 的表达量降低($P < 0.05$)。与 D-半乳糖造模组比较, 小檗碱组、地肤子皂苷组、芦丁组中 IL-6 及 PGE₂ 的表达量降低($P < 0.05$)。见图4。



与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与造模组比较, ^b $P < 0.05$ 。
图3 各组羟脯氨酸、I型胶原酶、III型胶原酶表达比较($n=3$)



与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与造模组比较, ^b $P < 0.05$ 。IL: 白细胞介素; PGE₂: 前列腺素E₂。
图4 各组炎症因子IL-1 β 、IL-6、PGE₂表达比较($n=3$)

3 讨论

急性闭合性软组织损伤会为人体带来炎症反应、局部血流灌注及血流动力学障碍等一系列病理改变, 本研究中所使用的HFF-1细胞, 作为疏松结缔组织中主要细胞成分, 密切参与整个损伤和修复过程。VEGF和EGF因其对血管通透性、新生血管形成^[7]、细胞生长增殖分化的促进作用, 能够在急性炎症期激活损伤局部多种炎症细胞因子, 引发炎症反应^[8-9]。羟脯氨酸是胶原组织主要成分, 而胶原蛋白广泛分布在人体的肌腱与皮肤中, 组成细胞外基质, 在纤维细胞损伤后, 其明显增长, 以促进创伤愈合与组织修复过程^[10], 胶原酶的主要作用是水解胶原蛋白, 持续活跃则不利于损伤愈合。IL-1 β 、IL-6、PGE₂作为经典炎症细胞因子, 参与NLRP3信号通路、NF- κ B信号通路等多种炎症反应通路, 在急性软组织损伤过程中大量分泌, 进一步刺激外周神经, 加重红肿疼痛的局部表现^[11]。

课题组前期通过在体、离体实验, 在活血散外敷时的血液, 皮肤及局部肌肉组织中检测出香豆素、葫芦巴碱、齐墩果酸、小檗碱、地肤子皂苷、芦丁为其主要透皮成分^[2]。本研究结果显示, 葫芦巴碱、齐墩果酸、小檗碱、芦丁能够有效降低损伤造模细胞中的

VEGF、EGF水平, 降低血管通透性, 抑制炎症引起的组织水肿及继发的炎症因子表达; 小檗碱、芦丁对胶原酶有一定的抑制作用, 齐墩果酸、小檗碱、地肤子皂苷、芦丁增加羟脯氨酸的利用, 可对急性闭合性软组织损伤后的纤维修复起到正向作用; 小檗碱、地肤子皂苷、芦丁各自对炎症因子IL-1 β 、IL-6、PGE₂有不同程度的下调作用。可见, 6种药物透皮成分能够从不同层面缓解急性闭合性软组织损伤的程度, 是活血散中发挥效应的作用成分。

近年来, 人们对中药作用于人体的效应成分及其作用机制的探讨越来越深入, 对于这6种药物成分在炎症期、尤其急性炎症过程中起到的作用机制也有了丰富认知, 结合本研究结果, 或许能对这些药物治疗急性闭合性软组织损伤的作用机制展开一些推论。

3.1 香豆素

香豆素在自然界广泛存在, 具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌等多种药理活性作用, 可抑制IL-1 β 导致的P16、P21、IL-6、TNF- α 、MMP9、MMP13等各类因子的上调^[12-14], 并通过受体VEGFR2及VEGF相关的血管生成信号通路的抑制, 起到干预癌症进展的作用^[15]。与此同时, 口服香豆素在亚洲人群中被报道有肝毒性的风险^[16], 与香豆素代谢物o-HPA有关, 尽管大部分

患者表现为短暂的转氨酶升高,但在使用前仍需严格评估;而化妆品原料安全性评价新方法(NGRA)的测试结果表明,添加在面霜、化妆水中0.1%的香豆素对消费者来说是安全的,进一步开发其在外用治疗中的药理作用,或许是规避风险、发挥疗效的更好选择^[17]。

3.2 葫芦巴碱

葫芦巴碱可在阻碍促炎因子的释放、减轻炎症传播和减轻组织损伤多个层面上抗炎,可通过抑制TLR4/NLRP3通路相关蛋白的表达水平,阻止NLRP3炎症小体的激活,进而下调炎症小体传感器蛋白、IL-1 β 和IL-18^[18]。同时,它具有抗敏和皮肤保护作用,可以通过调节HIF-1 α /VEGF通路,降低MMP1活性^[18-20],防止UV-B诱导的胶原蛋白降解和脂质过氧化^[21]。

3.3 齐墩果酸

齐墩果酸具有防腐活性与五环三萜类化合物的抗炎和抗氧化作用,Huang等^[22]通过细胞培养和动物实验发现,它在多种炎症和氧化应激情况下显著抑制促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、MCP-1)的产生。它还可通过激活microRNA-148-3p介导的FGF2抑制作用,有效减少II型胶原蛋白基因表达障碍^[23]。

3.4 小檗碱

小檗碱在自然界广泛分布,可从芸香科、毛茛科、小檗科等多种植物中提取^[24],它对于多种炎症因子的强大抗炎作用^[25],在本研究中也有所体现,抑制NLRP3/NF- κ B等经典通路的潜力可能是其作用机制。Tan等^[26]研究发现,小檗碱和它的代谢物在脂肪和肌肉等各种器官中的体内分布显著高于血浆,给药后最早采样时间0.25 h到达组织,并分别在2、12 h达到最大浓度,而肝脏是其主要代谢组织,外敷给药时,它能在局部肌肉组织中达到持久的作用效果,稳定发挥其抗炎、抗氧化特性。

3.5 地肤子皂苷

地肤子皂苷通过下调EGFR及下游信号分子EGF的表达,抑制了EGF诱导的Akt和ERK磷酸化^[23],同时靶向阻断TLR4/MyD88信号通路^[27],这是MAP激酶(JNK, p38 MAPK)和NF- κ B激活和IL-1 β 、IL-6、TNF- α 产生的重要上游。同时,它可以抑制T细胞的成熟和Th17细胞分化^[28],在类风湿性关节炎、银屑病等自身免疫性疾病模型中显示出治疗潜力。

3.6 芦丁

芦丁可以减少NF- κ B和STAT3的表达、减少炎症浸润,显著降低促炎介质TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 和IL-6的合成^[29],并限制白细胞向损伤部位的迁移。Kim等^[30]研究发现,VEGF通过表达ICAM-1增加大鼠

的血管通透性,诱导高炎症反应,芦丁可对这一过程进行阻断,缓解局部炎症及组织水肿。

本研究通过整合成纤维细胞损伤模型实验与现有药理学证据,系统揭示了活血散的6种主要透皮成分(香豆素、葫芦巴碱、齐墩果酸、小檗碱、地肤子皂苷、芦丁),通过抑制VEGF/EGF、下调炎症因子、调节胶原代谢(抑制胶原酶、促进羟脯氨酸利用)等多重机制,共同对抗急性闭合性软组织损伤的核心病理过程,减轻局部组织肿胀、改善病理状态、抑制局部炎症,并加快恢复速度。本研究对6种主要透皮成分在细胞分子层面的作用机制有了初步的了解,未来可在本研究的基础上进一步研究活血散发挥作用的具体信号通路和其他作用靶点,为提高用药效率、改善患者治疗体验作出更多探索。

利益冲突声明:本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家创伤医学中心,中华医学会疼痛学分会,中国医师协会创伤外科医师分会,等. 急性闭合性软组织损伤诊疗与疼痛管理专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(21):1553-1559.
- [2] 杨炳火,周芙蓉,朱维娜,等. 超高效液相色谱-质谱联用法测定不同粒径活血散透皮吸收液中4种成分含量[J]. 医药导报, 2017, 36(9):1033-1037.
- [3] TAPAS GHOSH, SK SHAMIM AHAMED, RAHUL PAUL, *et al.* Employing multicomponent reactions in heterocycle synthesis: recent advances [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2025 August 6, 2500337.
- [4] NYFFELER J, WILLIS C, HARRIS F R, *et al.* Application of cell painting for chemical hazard evaluation in support of screening-level chemical assessments [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 468:116513.
- [5] CHEN X, TONG G, FAN J, *et al.* FGF21 promotes migration and differentiation of epidermal cells during wound healing *via* SIRT1-dependent autophagy [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(5):1102-1121.
- [6] 付远飞,刘惠婷,郭宏雅,等. 白芍经皮透液对小鼠皮肤成纤维细胞损伤模型的影响[J]. 中成药, 2019, 41(3):682-685.
- [7] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development [J]. *Cell*, 2019, 176(6):1248-1264.
- [8] SHAN X, ZHANG Y, CHEN H, *et al.* Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates LPS-induced inflammation and acute lung injury in rats [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):26648-26661.
- [9] 李桂霞,聂立秀,翟晓丽,等. 糖尿病肾脏病患者氧化应激及炎症因子与HIF-1 α 、VEGF的相关性分析[J]. 中国

- 处方药,2025,23(9):113-116.
- [10] GORDON M K, HAHN R A. Collagens [J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1), 247-257.
- [11] 郑超齐,刘林枫,史鹏博,等. 散瘀祛痛膏外敷治疗早中期膝关节炎疼痛及炎症因子水平的影响[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(28):7-10
- [12] CARNEIRO A, MATOS M J, URIARTE E, *et al.* Trending topics on coumarin and its derivatives in 2020 [J]. *Molecules*, 2021, 26(2):501.
- [13] 刘恺文,叶元兰,郭风劲. 香豆素调控SASP抑制细胞衰老缓解骨关节炎的试验研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2024, 49(12):1556-1565.
- [14] 韩伟,刘致文,葛宝越,等. 香豆素类天然产物 trans-Dehydroosthol 的全合成研究[J]. *广东化工*, 2025, 52(8):29-31, 14.
- [15] MAJNOONI M B, FAKHRI S, SMERIGLIO A, *et al.* Anti-angiogenic effects of coumarins against cancer: from chemistry to medicine [J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4278.
- [16] PITARO M, CROCE N, GALLO V, *et al.* Coumarin-induced hepatotoxicity: a narrative review [J]. *Molecules*, 2022, 27(24):9063.
- [17] BALTAZAR M T, CABLE S, CARMICHAEL P L, *et al.* A next-generation risk assessment case study for coumarin in cosmetic products [J]. *Toxicol Sci*, 2020, 176(1):236-252.
- [18] 朱康华,李霞,董航,等. 葫芦巴碱对腰椎间盘突出症大鼠神经根性的疼痛抑制作用研究[J]. *世界临床药物*, 2025, 46(2):152-157.
- [19] NGUYEN V, TAINE E G, MENG D, *et al.* Pharmacological activities, therapeutic effects, and mechanistic actions of trigonelline [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6):3385.
- [20] 王良梅,司进,周萍,等. HIF-1 α siRNA 对非小细胞肺癌 A549 细胞 TIMP1、MMP1 表达的影响[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(3):339-342, 359.
- [21] NAZIR L A, TANVEER M A, UMAR S A, *et al.* Inhibition of ultraviolet-b radiation induced photodamage by trigonelline through modulation of mitogen activating protein kinases and nuclear factor-kappab signaling axis in skin [J]. *Photochem Photobiol*, 2021, 97:785-794.
- [22] CASTELLANO J M, RAMOS-ROMERO S, PERONA J S. Oleonic acid: extraction, characterization and biological activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3):623.
- [23] 赵欣敏,卢金莹,王高,等. 基于 AKT/mTOR 通路探讨齐墩果酸调控自噬对 IL-1 β 诱导软骨细胞损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(5):57-62.
- [24] 田家豪,石棕棕,费素娟. 小檗碱通过抑制凋亡和炎症减轻大鼠慢性萎缩性胃炎病变的效果[J]. *世界中医药*, 2023, 18(2):200-205.
- [25] XIONG R G, HUANG S Y, WU S X, *et al.* Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs: an update Review [J]. *Molecules*, 2022, 27(14):4523.
- [26] TAN X S, MA J Y, FENG R, *et al.* Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77969.
- [27] SENGGUNPRAI L, KUKONGVIRIYAPAN V, PRAWAN A, *et al.* Epidermal growth factor receptor as a potential target of momordin Ic to promote apoptosis of cholangiocarcinoma cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(7):996-1005.
- [28] 单佳铃,程虹毓,文乐,等. TLR/MyD88/NF- κ B 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4):451-455.
- [29] YI T, ZHANG W, HUA Y, *et al.* Rutin alleviates lupus nephritis by inhibiting T cell oxidative stress through PPAR γ [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 394:110972.
- [30] KIM H Y, NAM S Y, HONG S W, *et al.* Protective effects of rutin through regulation of vascular endothelial growth factor in allergic rhinitis [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2015, 29(3):e87-94.

(收稿日期:2025-06-20)

(修回日期:2025-12-22)