

七葉一枝花(*Paris polyphylla* Smith)萃取物之成分分析

顏慶仁、黃啟瑞、楊繼江*

國立臺東大學生物醫學碩士學位學程

摘要

七葉一枝花(*Paris polyphylla* Smith)為百合科重樓屬多年生草本植物。神農本草經稱七葉一枝花為蚤休，也是雲南白藥的主要成分之一，可用來治療癰瘡，癰瘡為古代對發炎且往往伴隨感染的不易癒合傷口之通稱。七葉一枝花因具有小毒，故多作為外用，若要口服只能少量而不可長期使用。本文將七葉一枝花以 95 %酒精與水做不同溶劑萃取，將取得的萃取液利用液相層析-串聯質譜儀 (LC-MS/MS) 和多酚及黃酮類化合物成分資料庫進行比對。比對結果顯示，七葉一枝花萃取物含有 8 種多酚類化合物(Apiin、Baicalein、Chyrsoeriol、Ferulic acid、Kaempferol、Quinic acid、p-Coumaric acid、Resveratrol)，化合物中以 Baicalein 訊號表現最強。這些化合物在過去的研究裡，發現具有多項的生物活性功能，未來可供七葉一枝花的機能功效評估以及醫藥產業應用。

關鍵字：七葉一枝花、液相層析-串聯質譜儀、多酚類化合物、黃酮類化合物

顏慶仁，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程研究生、臺北榮民總醫院臺東分院傳統醫學科主治醫師、
E-mail: anstrong68@gmail.com

黃啟瑞，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程兼任助理教授、財團法人石材暨資源產業研究發展中心
水資源組研究員、經濟部東部深層海水創新研發中心研究員、Email: crhuang.ksn@gmail.com

楊繼江(通訊作者)，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程教授兼主任、國立臺東大學醫農食研究中心
中心主任、Email: cyang@nttu.edu.tw

The Component analyses of *Paris polyphylla* Smith Extracts

Ching-Jen Yen, Chi-Ruei Huang, Chi-Chiang Yang*

Abstract

Paris polyphylla Smith is a perennial herb of the genus *Paris* of the family Liliaceae. *Paris polyphylla* Smith is called Zao Xiu in *Shennong's Classic of Materia Medica*, and it is also as one component of Yun Nan Bai Yao. *Paris polyphylla* Smith can be used to treat for carbuncles and sores, and is mainly used externally because of its toxicity, with only a few dosage and short-term in oral administration. The purpose of this article is to extract from *Paris polyphylla* Smith in different solvents composed of 95% alcohol and water. The contents of extracts are compared with polyphenolic and flavonoid compound database using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The results demonstrate that extracts contain 8 polyphenolic compounds (Apiin, Baicalein, Chyrsoeriol, Ferulic acid, Kaempferol, Quinic acid, p-Coumaric acid, and Resveratrol). Among the compounds, Baicalein has the strongest signal. In the past research, these compounds have been found to have a number of biologically active functions. In the future, the function and efficacy of *Paris polyphylla* Smith can be evaluated and applied in the pharmaceutical industry.

Keywords: Polyphylla Paris Smith、liquid chromatography-tandem mass spectrometry、Polyphenols、Flavonoids

Ching-Jen Yen, Master's Student, Master's Program in Biomedicine, College of Science and Engineering, National Taitung University; Traditional Medicine, Taipei Veterans General Hospital Taitung Branch. E-mail: anstrong68@gmail.com

Chi-Ruei Huang, Adjunct Assistant Researcher, Biomedicine, Agriculture and Food Sciences Research Center; Adjunct Assistant Professor, Master Program in Biomedicine, College of Science and Engineering, National Taitung University; Researcher, Division of Water Resource, Stone and Resource Industry Research and Development Center; Researcher, Eastern Taiwan Deep Sea Water Innovation and Research Center, Ministry of Economic Affairs. Email: crhuang.ksn@gmail.com

Chi-Chiang Yang, Professor and Director, Master's Program in Biomedicine; Professor and Director, Biomedicine, Agriculture and Food Sciences Research Center, College of Science and Engineering, National Taitung University. Email: cyang@nttu.edu.tw.

壹、前言

在沒有文獻可以參考的情形下，某些民間慣常使用的青草藥具有一定程度的功效，這對某些疾病的治療，或許能提供學術研究的線索以及發展其臨床應用價值。僅一個七葉一枝花(*Paris polyphylla* Smith)尚且如此，地球上仍有數百種乃至數千數萬種植物的功效，雖尚未被證實與報導，但卻早已被廣泛應用於疾病的治療上。在台灣，許多原住民族都有屬於其族群慣用的藥草植物，其中或有相同者，但因不同族群而有不同稱呼，卻在他們的使用經驗上都相同，不禁令人好奇，在沒有文字記載的背景下，他們是如何得知這些植物的功效？早期原住民族生活條件不足，缺乏良好的醫藥衛生環境，每逢毒蛇猛獸、瘴氣疫癘的襲擾，以及各部落間爭鬥，遭受刀刃、鏃矢、墜落等意外損傷後，他們是如何藉由這些經驗累積而來的智慧，與從大自然採集的瑰寶，共同來度過諸多的危機？在和山林及自然搏鬥的生存競爭過程，以及為維護族群的永續發展所傳承的口耳相傳經驗，吾人若能從中學習利用，針對其口中某種具有神奇功效的植物進行研究，或可從中找到重要成分，為現今某些難治與不治疾病的新藥開發另闢一條蹊徑。

基於台灣本土的七葉一枝花取得不易，而中國大陸產者(*Paris polyphylla* var. *chinensis*；又名蚤休、重樓)與台灣產者為同科同屬但不同種，也因蚤休已作為臨床中藥使用，具有較完整的資料，於是選用作為此次實驗的材料。若能定義七葉一枝花所含有之多酚類化合物成分，將可做為其未來的功效性研究重要的基礎。

貳、文獻回顧

一、形態性徵

七葉一枝花為百合科(*Liliaceae*)重樓屬(*Paris*)多年生草本植物，株高 50~100 cm。根狀莖，直立，莖粗可達 3 cm，圓錐狀或圓柱狀，不分枝，基部常帶紫色，具多數棕褐色環狀結節，鬚根多。葉 7~10 片，輪生於莖頂，長圓形、橢圓形或倒卵狀披針形，長 7~15 cm，寬 2.5~5.0 cm，先端急尖或漸尖，基部圓形，稀楔形，全緣，無毛；葉柄長 2~5 cm，通常帶紫色。花單生於莖頂，在輪生葉片上端；花梗長 5~16 cm；外輪花被片 4~6 片，形大，似葉狀，橢圓狀披針形或卵狀披針形，綠色，長 35~80 cm，內輪花被片退化呈線狀，先端常漸尖，等長或長於萼片 2 倍；雄蕊 8~12 枚，花絲與花藥近等長，突出部分長 0.5~10 mm，子房圓錐狀，有 5~6 棱；花柱粗短，4~6 枚，紫色，蒴果近球形 3~6 瓣裂。種子多數。花期 7-8 月，果期 9-10 月(齊，2012)。近年來，天然存在的植物化合物例如酚酸，類黃酮和高分子量多酚作為有益的保護劑已引起了相當大的關注。

二、化學成分

有關中國大陸華中地區七葉一枝花根莖的化學成分，由袁曉等人透過高效液相層析儀、分光光度計以及等離子發射光譜儀等儀器進行分析，分析結果顯示，薯蓣皂苷元含量為 0.62%，總游離氨基酸含量為 0.33%，黃酮含量為 0.0628%，微量元素中鉀為 0.98%，鈣為 0.77%，鐵為 0.20%，鎂為 0.20%，磷為 746.0 mg/kg，鋅為 44.8 mg/kg(袁等，2004)。

有關滇重樓屬植物的化學成分已有許多的研究，其中被分離鑒定出 50 多種的化合物。主要的成分有：(1)甾體(Steroid)類：包括甾體皂苷(Steroidal saponins)、植物甾

醇(Phytosterol)以及植物甾皮素(Phytoecdysone)等。而甾體皂苷為重樓屬植物的主要活性成分，占總化合物的 80 % 以上，其苷元主要是異螺甾烷醇類的偏諾皂苷元(Pennogenin)以及蘆皂苷元(Gallogenin)(何等，2006)。張燁等人的研究結果報導，滇重樓內的薯蓣皂苷元(Diosgenin)含量多寡，會因其生長年份不同，而有顯著的差異(張等，2011)。(2)黃酮苷(Flavonoid glycoside)：有 5 種山茶酚-3-O-鼠李糖(1→4)-葡萄糖苷等(陳等，1995)。(3)氨基酸：七葉一枝花含有 18 種氨基酸及肌酸酐，若其相對含量以重量來計算者，以丙氨酸、天冬醯胺、 γ -氨基丁酸、 β 氨基異丁酸、天冬氨酸、絲氨酸和谷氨酸最多(周等，1984)。(4)其他成分：像是蚤休苷(Pariphyllin)及蚤休士寧苷、脂肪酸酯、酚類、多糖、生物鹼、肌酸酐、微量元素以及鞣質等(鄭，1998；吳等，2010)。多酚類(Polyphenol)化合物在所有植物器官中無處不在，因此是人類飲食中不可或缺的一部分。故目前許多食品中標榜含有多酚類，原因在於多酚類的抗氧化和清除自由基的能力，以及其對人體健康的潛在相關效應。

劉志雄等人採用超臨界 CO₂，提取七葉一枝花揮發油，透過 GC-MS 技術分析了揮發油的化學成分，並從中鑒定出了 75 個化合物，這些化合物佔其色譜總峰面積的 98.46 %，分析結果顯示，七葉一枝花的揮發油中的酯類、酸類、醇類、酮類及烴類相對質量含量較高，其主要成分為：鄰苯二甲酸-異丁基-3-戊烯基酯(24.71 %)、9,12-十八碳-二烯酸(13.91 %)、八氫-4 α -甲基-7-異丙基 2-(1H)-萘酮(7.77 %)、甘油(6.03 %)、油酸甲酯(5.72 %)、1,2-鄰苯二甲酸-丁基-2-異丁基酯(5.46 %)、鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(4.22 %)、2-十四烷基-甘氨酸(1.90 %)、(9,12)-十八碳二烯烷氧基乙醇(1.795 %)、棕櫚酸 2-羥基-1-(羥甲基)乙酯(1.69 %)、甘油醚(1.31 %)、10-甲基月桂酸甲酯(1.243 %)以及 3,3-二乙氧基-1-丙醇(1.071 %)。(劉等，2014)。

三、傳統功效與現代作用

(一)神農本草經稱七葉一枝花為蚤休，將其列為下品，該書記載云：「味苦，微寒。主治驚癇，搖頭弄舌，熱氣在腹中，癩疾，癰瘡，陰蝕，下三蟲，去蛇毒(顧，2006)。作為傳統的中藥使用，其具有清熱解毒、消腫止痛、涼肝定驚之功效，主治癰腫瘡毒、咽腫喉痹、乳癰、蛇蟲咬傷、跌打傷痛、肝熱抽搐(國家中醫藥管理局，1999)。《道地藥材圖鑑(四)》載明重樓功能為清熱解毒、消腫止痛、息風定驚，可用於：腫傷、癰腫瘡毒、肝熱生風、驚癇、熱病神昏、抽搐、外傷出血、癰腫疼痛、蛇蟲咬傷、中毒(張，2007)。《中藥材百科》記載其功效主治：清熱解毒、消腫止痛、息風定驚；主治癰腫、慢性氣管炎、小兒驚風抽搐、蛇蟲咬傷。煎湯內服，5~15 克；外用搗敷。有小毒，用量不宜過大。孕婦忌服(薛，2019)。《本草新用途》敘述其功能：清熱解毒、消腫、軟堅。主治：淋巴結腫大，癰瘡腫毒，胃疼痛，瘡癤疥癬，挫傷骨折，毒蛇咬傷等(曾，1999)，本草新用途。《老師傳鑒定中藥四十四種有毒篇及一百種易混淆篇(第四冊)》收錄之名稱為蚤休，其性寒，味苦，有小毒，歸心、肝經。功能：清熱解毒，止咳平喘，消腫散結，熄風定驚。內服：6 至 9 克煎湯或散劑，外用：適量研粉或酒醋磨汁敷患處(林，2005)。

(二)在現代化學、藥理學實驗，以及臨床研究顯示，七葉一枝花尚具有止血、鎮靜鎮痛、免疫調節、抗腫瘤、抗炎、抗菌抑菌以及抑制精子活性等作用(邊等，2002)。《本草新用途》敘述重樓之臨床新用途：治療大腸癌術後(蔣與

潘, 2001)、支氣管哮喘(王, 2001)、治療 III 期、IV 期非小細胞肺癌(周, 2003)、治療腦瘤(劉, 2006)治療慢性萎縮性胃炎(李等, 2007)、治療結節性紅斑(顏, 2008)、治療中晚期非小細胞肺癌(李, 2008)、治療腰椎間盤突出症(覃, 2010), 《老師傳鑑定中藥四十四種有毒篇及一百種易混淆篇(第四冊)》不僅記載其臨床應用: 治療慢性支氣管炎、乙型腦炎、毒蛇咬傷、小兒驚風、白喉、過敏性皮炎、蜂窩組織炎、流行性腮腺炎、子宮出血, 也一併敘述了中毒症狀: 可因用量過大而中毒, 產生噁心、嘔吐、頭暈、頭痛、眼花等症狀, 嚴重者可痙攣抽搐(林, 2005)。

1. 抗菌與抗病毒

歐陽等人研究證實七葉一枝花對白色念珠菌有較強的抑制效果, 其抗菌效價為 6.25 mg/mL, MIC 為 1.5 mg/mL(歐陽與黃, 2000)。重樓的水醇萃取物, 對雞胚培養的 A 型與亞洲 A 型流感病毒有較強的抑制效果。而綠膿桿菌、宋內氏痢疾桿菌 (*Shigella sonnei*)、溶血性鏈球菌、金黃色葡萄球菌、腦膜炎雙球菌、副傷寒桿菌與大腸桿菌, 重樓水煎劑皆對以上菌種, 能發揮不同程度的抑制效果, 對黏質沙黃桿菌則能影響其色素擴散(武等, 2004)。

2. 抗腫瘤

在抗腫瘤作用方面, 季申等人研究證實, 重樓中所含的成分纖細薯蕷苷(Gracillin), 對人體乳腺癌(MCF-7)、肺癌(A-549)、結腸癌(HT-29)、前列腺癌(PC-3)、胰腺癌(PACA-2)、腎腺癌(A-496)等 6 種癌細胞皆可產生抑制效果(季申等, 2001)。駱和生的實驗結果顯示, 對於肝癌和瓦克氏癌 256, 七葉一枝花都能發揮抑制效果(駱與周, 1981), 王強等人研究證實, 以甲醇與水對七葉一枝花進行萃取, 其醇、水萃取物對於 L-929 細胞(小鼠纖維母細胞), 具有很強的細胞毒性, 且其毒性會隨著濃度的提高而增加(王與徐, 1987)。

金煒東等人研究證實重樓的萃取物能對人類 HepG2 肝細胞起到不等的細胞毒殺效果(金等, 2006)。詹鋒等人試驗結果表明, 七葉一枝花的水煎液可對子宮頸癌細胞(Hela)產生明顯的抑制效果, 但相同濃度下, 並無觀察到水煎液對正常人胚肺成纖維細胞有損害情形(詹等, 2003)。

3. 止血

羅剛等人研究顯示, 對正常大、小鼠, 重樓皂甙(Polyphyllin) C 皆能產生顯著止血效果, 主要體現在小鼠凝血與大鼠血漿複鈣時間的縮短方面(羅等, 1988)。王強則研究發現去酯七葉一枝花的甲醇萃取物, 能夠顯著縮短凝血時間, 顯示具止血效果的可能性(王, 1989)。吳廷楷等人發現, 重樓總皂甙能顯著縮短健康家兔凝血時間, 讓正常日本大耳兔主動脈收縮, 降低血流速度; 能降低正常小鼠毛細血管通透度, 但大鼠血小板的數量和功能, 與對血液 PT 和 KPTT 都沒有明顯影響(吳等, 1987)。

4. 毒殺效應

周順玉報導, 單用七葉一枝花的萃取物, 其對柑桔全瓜蚜的致死中濃度為 1588.5 $\mu\text{g/ml}$, 若再加上氮酮或鄰苯二酚, 皆能產生顯著增強效果, 致死濃度分別為 768.6、284.5 $\mu\text{g/mL}$, 效果個別增強 2.1 以及 5.6 倍(周等,

2007)。

5. 鎮靜和鎮痛

李小莉等人試驗顯示，軟膏劑型的七葉一枝花能降低發炎組織中的 PGE2 濃度，使小鼠增加的毛細血管通透性下降，發揮顯著抑制小鼠足趾腫脹與耳廓腫脹的效果，且也能使小鼠的扭體次數明顯減少(李等，2007)。王強等人實驗發現，七葉一枝花具有顯著的鎮靜效果，其強度為達到安定或有略強之作用(王等，1990)。

6. 止咳及平喘效果

李廣勛報導，由 CO2 致咳的小鼠，以乙醇或水煎的重樓萃取物處理，發現有止咳效果，並可保護豚鼠因組織胺噴霧所導致之支氣管痙攣(李，1992)。

7. 殺精效果

張實恭等人實驗證明，對大鼠殺精效果，七葉一枝花的乙醇萃取物，其有效濃度為 3.0mg/mL，對小鼠為 1.5~3.0 mp/mL，而七葉一枝花的粗皂甙對大鼠和小鼠殺精作用的有效濃度為 30 μ g /mL，對人的殺精濃度為 500~1000 μ g /mL(張與盧，1981)。曹霖等人研究報導，對大鼠精子 20 s 內產生抑制的七葉一枝花最小有效濃度為 0.6 %，對人類精子 20 s 產生抑制的最小有效濃度為 1.2 %，重樓的乙醇萃取物對大鼠的殺精作用最小有效濃度為 3.0 mg/mL，對小鼠的殺精作用有效濃度為 1.5-3.0 mg/mL。家兔陰道給藥抑制受精實驗顯示，每隻給予七葉一枝花 100 mg 萃取物，呈現出 60 % 的受精抑制作用(曹，1987)。

8. 免疫調節效果

湯海峰等人報導，重樓中所含的重樓皂苷 II 是效果較強的免疫調節劑，能促進受 PHA 誘導的人外周全血細胞進行細胞分裂，另能促進 C3H/HeN 小鼠的自然殺手細胞活性，誘導干擾素的形成，對於受 S-抗原誘導的豚鼠自身免疫性眼色素層炎(FAU)，也能有抑制其發生及發展的作用。若在纖維母細胞 L-929 的培養基中添加重樓皂苷 I-III，有使 Con A 誘導的小鼠淋巴細胞進行分裂增生的效果，且可以刺激小鼠巨噬細胞-克隆形成細胞 (GM-CFC) 進行分裂增生(湯等，1998)。

參、研究方法

一、實驗材料

- (一) 實驗材料：中國產七葉一枝花 (*Paris polyphylla* Smith) 根莖。
- (二) 來源：台東市靜威貿易有限公司(吉豐中草藥批發)。
- (三) 材料處理：將七葉一枝花根莖以 40 °C 熱風乾燥、使用電動研磨機磨成粉末儲存乾燥箱 (溫度 25 °C、濕度 40 %) 備用。

二、實驗方法

(一) 七葉一枝花萃取物製備

取七葉一枝花粉末 1 g 與 10 mL 的水、95 % 酒精、95 % 酒精+水(1:1 比例混

合)三種溶劑混合，七葉一枝花粉末與溶劑比例為(1:10)，在室溫環境下，震盪 24 小時，再以 4000 rpm 離心 30 分鐘，取上清液，使用 0.45 μm 孔徑的 PTFE 過濾膜過濾，取過濾後的萃取液，以 40 $^{\circ}\text{C}$ 進行熱風乾燥，直到無液體流動狀態並秤重。乾燥後的萃取物，每 0.2 g 加入 1mL 的 RO 水，以震盪方式混和均勻溶解，再以 1500 rpm 離心 5 分鐘，取上清液，再以 0.22 μm 孔徑的 PTFE 過濾膜過濾，取得最終濃度 0.2 g/mL 之萃取物，分別為水萃取物 (Water extract, WE)、酒精萃取物 (Alcohol extract, AE)、酒精水混合萃取物(酒精 47.5 %) (Mixed water and alcohol extract, ME)，放置 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷凍保存備用。

(二)七葉一枝花萃取物之成分分析

液相層析串聯質譜儀(LC-MS/MS)是將液相層析儀(Liquid Chromatograph) 後端接上兩個串聯的質量分析器 (Mass Spectrometer)，質譜 (MS) 是一種分析技術，用於闡明分子的化學結構，如胜肽、多酚和其他化合物，是目前研究多酚植物的最佳分析方法。

取七葉一枝花粉末 1 g 與 10 mL 的水、95 % 酒精、95 % 酒精+水(1:1 比例混合)三種溶劑混合，稀釋 100-1000 倍並以 0.22 μm 孔徑的 PTFE 過濾膜過濾，由東部深層海水創新研發中心提供 AB SCIEX QTRAP® 4500 LC-MS/MS System 進行七葉一枝花多酚類等非揮發性功能成分分析，LC-MS/MS 使用 C18 管柱進行梯度分析試驗，移動向為乙腈 (CH₃CN) 與 2.5 % 的甲酸溶液，並以梯度的形成做洗滌，有效分離出水萃取物 (Water extract, WE) (圖 1)、酒精萃取物 (Alcohol extract, AE) (圖 2)、酒精水混合萃取物 (Mixed water and alcohol extract, ME) (圖 3)三種萃取物的多酚類化合物。

肆、結果與討論

本篇研究以七葉一枝花為材料，利用水及酒精兩種溶劑，做成七葉一枝花水萃取物 (WE)、酒精萃取物 (AE) 及酒精水混合萃取物 (ME)，並以 LC-MS/MS 分析七葉一枝花中的多酚成分，結果顯示含有 Baicalein (黃芩素)、Quinic acid (奎寧酸)、p-Coumaric acid (對香豆酸)、Kaempferol (山奈酚)、Chrysoeriol (金聖草素)、Ferulic acid(阿魏酸)、Apiin(芹菜素)、Resveratrol(白藜蘆醇)。以下為七葉一枝花分析出的多酚化合物之特性、生物活性、化學結構式(表 1)及各成分(表 2)。

Apiin 是 *Apium graveolens* 葉片的主要成分之一，具有抗發炎特性。Apiin 在體外能抑制亞硝酸鹽 (NO) 的產生 (IC₅₀ = 0.08 mg/mL)，在 LPS 啟動的 J774. A1 細胞中能抑制 iNOS 的表達 (IC₅₀ = 0.049 mg/mL) (Mencherini et al., 2007)。

唇形科植物的黃芩(*Scutellaria Baicalensis* Georgi)是一種常用的中藥，具有鎮熱、解痛、止血、安胎等功效，臨床上用於上呼吸道感染、急慢性扁桃腺炎、急性咽喉炎、肺炎、痢疾和抗腫瘤等疾病(張等，2001)。黃芩的主要成分為 Baicalein 及 Baicalein-7- β -D-gluopyranosiduronic acid，在結構上歸屬於黃酮類化合物，此類化合物具有多種生物活性，例如抗氧化 (Shieh et al., 2000)、抗癌(Chen et al., 2009)、抗發炎(Yang et al., 2009)、抗血小板聚集 (Huang et al., 2005)、抗纖維化 (Sun et al., 2010) 和抗血管新生活性 (Liu et al., 2003)。在之前的研究中，Baicalein 清除 ROS，如超氧陰離子和羥基自由基，可通過誘導 NRF2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)轉錄因子介導的錳超氧化物歧化酶(MnSOD)的合成(Lee et al., 2011)，藉以降低粒

線體氧化壓力。研究結果顯示，黃芩 50% 乙醇粗萃取物及純化物 Baicalein、Baicalein-7- β -D-gluopyranosiduronic acid，均具有相當良好的抗發炎活性(謝與周, 2012)。Baicalein 與 Wogonin 可抑制 LPS 誘發巨噬細胞產生一氧化氮，並減少誘導型一氧化氮合成之蛋白表現量，其中以 Wogonin 的效果較強(Wakabayashi, 1999)。Butenko 等人發現，Baicalein 可抑制白三烯素之合成，具有抗發炎的特性(Butenko et al., 1993)。

Chrysoeriol 是一種黃酮類化合物，存在於多種藥用草本植物中。據報導，它具有多種有益健康的作用，包括抗氧化(Mishra et al., 2003)、抗發炎(Choi et al., 2005)、抗腫瘤(Takemura et al., 2010)、抗骨質疏鬆症(Kim et al., 2010)和心臟保護(Liu et al., 2009)這些草藥通常用於治療發炎疾病。研究已證明含有 Chrysoeriol 的草本萃取物具有抗發炎作用並抑制 NF- κ B 信號傳導，也可以抑制癌細胞中的信號轉導器和 STAT3(轉錄活化因子 3)信號。研究證明了 Chrysoeriol 可改善 TPA 誘導的小鼠耳部水腫，並且抑制 JAK2/STAT3 和 I κ B/p65 NF- κ B 路徑參與抗發炎作用(Wu et al., 2020)。由脂多糖體(LPS)誘發刺激的 RAW 264.7 細胞，chrysoeriol 可抑制 NF- κ B 和 AP-1 及抑制 PI3K/Akt 和 MAPK 磷酸化，可改善 TLR4 引發的發炎反應(Yoon & Park, 2021)。

Kaempferol 對 COX1 和 COX2 有顯著的抑制作用。當身體的任何部位發生物理、化學或機械創傷時，環氧合酶途徑被啟動。磷脂膜破裂，從而產生花生四烯酸，其通過環氧合酶進一步轉化為前列腺素類似物引起發炎。而 Kaempferol 可抑制環氧合酶並防止發炎過程的進行。Kaempferol 抑制 COX2 和 LOX (脂氧合酶)的表達。不同的研究報告指出，Kaempferol 負責抑制一氧化氮的合成，是由 LPS 作用於 J77 和 RAW264.7 細胞誘導的，從而導致發炎的減少。在糖尿病神經病變患者中，透過 Kaempferol 治療可降低 TNF- α 、一氧化氮和 IL-1B 的水平(Rho et al., 2011; Abo-Salem, 2014)。

Quinic acid 是通過綠原酸水解合成產生的，是一種環己烷羧酸(cyclohexanecarboxylic acid)，可從金雞納樹皮、咖啡豆(Dhondge et al., 2015)和其他植物(包括紅薯、蘋果和桃子 Chapman & Horvat, 1989)中獲得。據報導，Quinic acid 具有輻射防護(Cinkilic et al., 2013)、抗糖尿病(Arya et al., 2014)、抗神經炎症活性(Lee et al., 2013)、抗氧化作用(Yoshimura et al., 2016)。根據過去研究結果，Quinic acid 可抑制 TNF- α 活性(Geller et al., 2015)及 NF- κ B 抑制劑(Endringer et al., 2009)

p-Coumaric acid 是自然界中含量最豐富的異構體，並可通過肉桂酸的作用，生物合成 P450 依賴酶 4-肉桂酸羥化酶(P450-dependent enzyme 4-cinnamic acid hydroxylase)。p-Coumaric acid 廣泛存在於水果、蔬菜、和植物產品，包括蘋果、梨、豆類、馬鈴薯、番茄和茶。p-Coumaric acid 具有降低胃癌風險，可通過其抗氧化的特性抑制致癌物質亞硝胺的形成(Ferguson et al., 2005; Zang et al., 2000)。一項研究表明，p-Coumaric acid 在培養的人類黑色素細胞中可作為一種抗黑色素生成劑(Lamy et al., 2010; Seo et al., 2010)。血管生成對於許多生理和病理過程至關重要，包括胚胎發生、傷口癒合、心血管疾病、腫瘤生長和轉移(Lamy et al., 2010; Markowska et al., 2010)。在血管生成的過程中，鹼性纖維母細胞生長因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)等血管生成因子在調節血管生成過程中發揮重要作用，包括內皮細胞的增殖、遷移和血管形成(Markowska et al., 2010)。VEGF 和 bFGF 活化它們的特異性受體酪氨酸激酶，從而啟動細胞內訊息傳遞以驅動血管生成過程。因此，通過負調節 VEGF 抑制血管生成亦可能為抗癌治

療提供良好的策略。

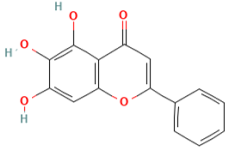
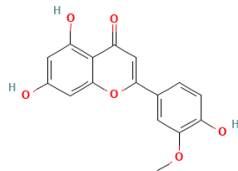
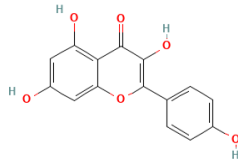
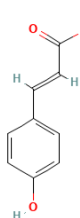
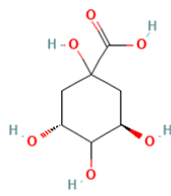
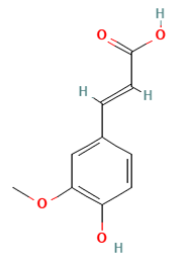
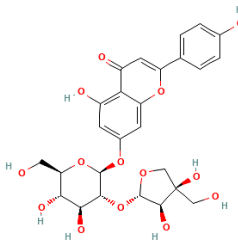
Resveratrol 富含於紅酒和其他葡萄產品中。紅酒含有大約 1.5-7.0mg/L 的 Resveratrol (Bertelli et al., 1998)。據報導, Resveratrol 對致癌物誘導的和被植入腫瘤的動物具有癌症化學預防活性(Jang et al., 1997)。Resveratrol 已被證明可以保護細胞免受過氧化氫引發的氧化壓力, 以及紫外線照射介導的細胞死亡。這些結果部分歸因於 Resveratrol 作為自由基清除劑的直接效應, 也觀察到了間接作用: 其中 Resveratrol 能夠調節細胞抗氧化途徑(Parsons, 2003; Wang et al., 2013; Liu et al., 2017; Li et al., 2018)。Resveratrol 已知會干擾發炎反應, 並顯示抗發炎特性, 因為它靶向抑制 NF- κ B、促發炎細胞因子(例如 IL-6)的表達, 以及參與類花生酸產生的基因表現抑制(Gosain et al., 2004; Henshaw et al., 2015)。Resveratrol 另可對 TLR, 如: TLR2、TLR3 和 TLR4 的訊息傳遞產生調控作用(Hattori et al., 2009; Morgan et al., 2013; Martins et al., 2015; Elliott et al., 2015; Stojadinovic, 2007)。Resveratrol 還可對代謝症候群產生有益的影響, 如: 改善葡萄糖和脂質在體內的平衡、減少脂肪量、血壓, 以及降低輕度的發炎和氧化壓力(Frazier et al., 1996; Kim et al., 2003; Penn et al., 2012; Li et al., 2016)。

Ferulic acid 是一種酚類化合物和天然抗氧化劑, 具有廣泛的治療作用, 如抗癌(Karthikeyan et al., 2011)、抗糖尿病(Jung et al., 2007)、輻射防護(Lin et al., 2010)、神經保護(Cheng et al., 2011)和抗發炎活性(Gohil et al., 2012)。Ferulic acid 具有降血糖、清除自由基、抗氧化、血管生成、抗菌和神經發生作用, 在糖尿病傷口癒合中發揮潛在的協同治療作用。據報導, Ferulic acid 可以增加細胞再生所需的血管內皮生長因子、血小板衍生生長因子、缺氧誘導因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α)的水平, 從而使傷口完全癒合。此外, Ferulic acid 可有效抑制脂質過氧化, 提高過氧化氫酶、超氧化物歧化酶、穀胱甘肽過氧化物酶、一氧化氮水平, 同時增加血清鋅和銅水平, 這可能有助於傷口癒合的過程(Ghosh et al., 2017)。

植物的藥用價值在於含有可對人體產生一定生理作用的化學物質。大量研究證明, 在藥用植物的次級代謝產物中, 具有藥理特性的多酚類化合物越來越重要, 包括酚類、酚酸類、苯基丙醇類、黃酮類、次要黃酮類、單寧和奎寧(Harborne, 1998)。最近的研究表明, 它們可作為抗過敏、抗微生物、抗發炎、血管保護劑和抗腫瘤劑。這些多酚物質的一些潛在健康益處歸因於它們具有類自由基清除劑的抗氧化能力(Ćetković et al., 2004; Chitindingu et al., 2007)。眾所周知, 氧化和發炎密切相關。因此, 抗氧化功能的測定已被建議作為篩選或評估植物醫學特性的良好指標(Tsai et al., 2005)。

類黃酮是植物的次級代謝物, 其特徵在於多酚結構。它們是一類天然產品, 在蔬菜, 水果和某些飲料中分佈豐富。已知黃酮類化合物(Flavonoids)具有生物學特性以及抗氧化和抗發炎潛力, 可干擾訊息路徑和基因表達, 激活消除氧化劑的酵素, 如超氧化物歧化酶和過氧化物酶, 以及抑制 ROS 的產生(Soundarya et al., 2018)。其具有的抗誘變作用, 能對一些疾病發揮調控作用, 如動脈粥狀硬化、癌症和阿茲海默病(Panche et al., 2016)。類黃酮是天然植物中所含的化學低分子量物質, 能從不同部分提取和分離, 包括黃烷醇, 查爾酮, 黃酮, 黃烷醇和異黃酮。類黃酮可參與抑制引起發炎過程的各種酶(Kwon et al., 2005), 以及降低前列腺素和一氧化氮等化學介質導致的炎症的進行(Raso et al., 2001)。其具有廣泛的健康促進特性, 是各種製藥、化妝品、營養保健品和藥物應用中不可或缺的成分。

表 1. 七葉一枝花萃取物所含之多酚成分基本特性

| Common names | Structures | Molecular Formula | Molecular Weight |
|------------------------|---|----------------------|------------------|
| Baicalein (黃芩素) |  | $C_{15}H_{10}O_5$ | 270.24 g/mol |
| Chrysoeriol (金聖草素) |  | $C_{16}H_{12}O_6$ | 300.26g/mol |
| Kaempferol (山奈酚) |  | $C_{15}H_{10}O_6$ | 286.24 g/mol |
| p-Coumaric acid (對香豆酸) |  | $C_9H_8O_3$ | 164.16 g/mol |
| Quinic acid (奎寧酸) |  | $C_7H_{12}O_6$ | 192.17 g/mol |
| Ferulic acid (阿魏酸) |  | $C_{10}H_{10}O_4$ | 194.18 g/mol |
| Apiin (芹菜素) |  | $C_{26}H_{28}O_{14}$ | 564.5 g/mol |

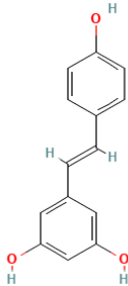
| Common names | Structures | Molecular Formula | Molecular Weight |
|--------------------|---|---|------------------|
| Resveratrol (白藜蘆醇) |  | C ₇ H ₁₂ O ₆ | 192.17 g/mol |

表 2. 七葉一枝花萃取物之多酚成分含量

| 多酚成分 | 水萃取液 (WE) | 95%酒精萃取液 (AE) | 水+95%酒精萃取液 (ME) |
|-----------------------|-----------|---------------|-----------------|
| Apiin(芹菜素) | 2.0e5 | 2.5e5 | 4.0e5 |
| Baicalein(黃芩素) | 1.9e6 | 3.4e6 | 3.6e6 |
| Chrysoeriol(金聖草素) | 2.0e5 | 2.0e5 | 2.0e5 |
| p-Coumaric acid(對香豆酸) | 2.0e5 | 2.0e5 | 3.0e5 |
| Ferulic acid(阿魏酸) | 2.0e5 | | |
| Kaempferol(山奈酚) | 4.0e5 | 4.0e5 | 6.0e5 |
| Quinic acid(奎寧酸) | 3.5e5 | 1.0e5 | 3.0e5 |
| Resveratrol(白藜蘆醇) | | | 6.0e5 |

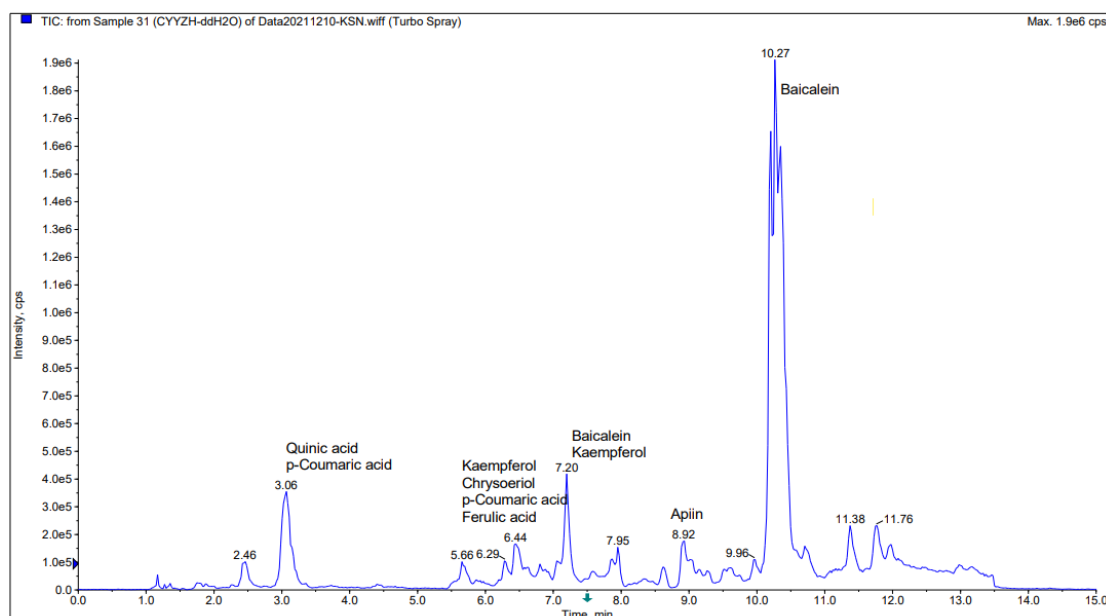


圖 1. 七葉一枝花水萃取物 (WE) 層析圖譜

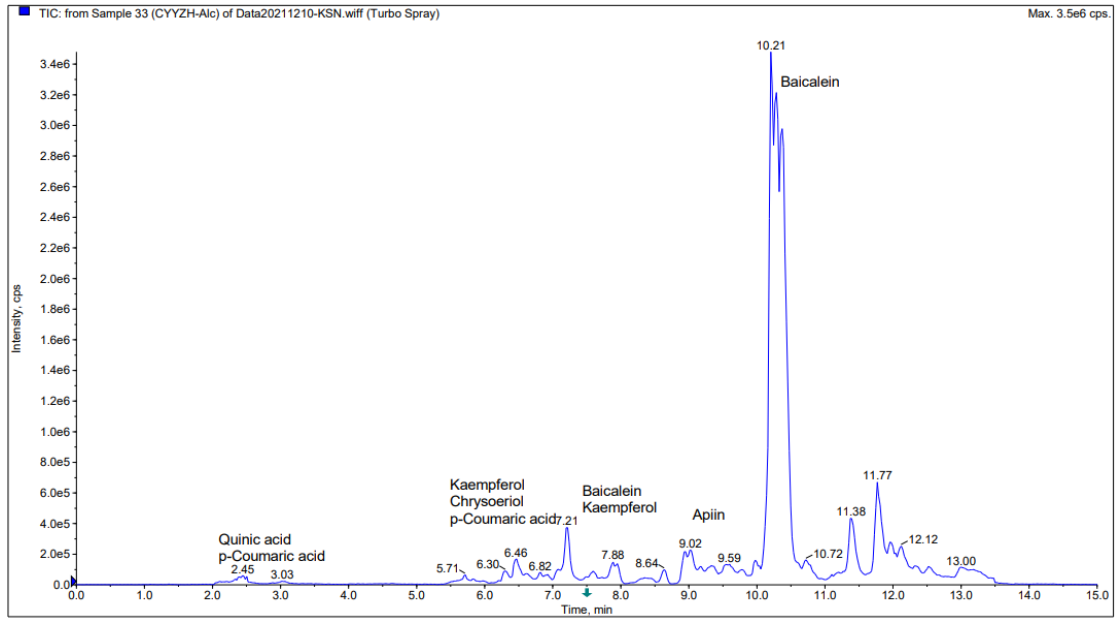


圖 2. 七葉一枝花酒精萃取物 (AE) 層析圖譜

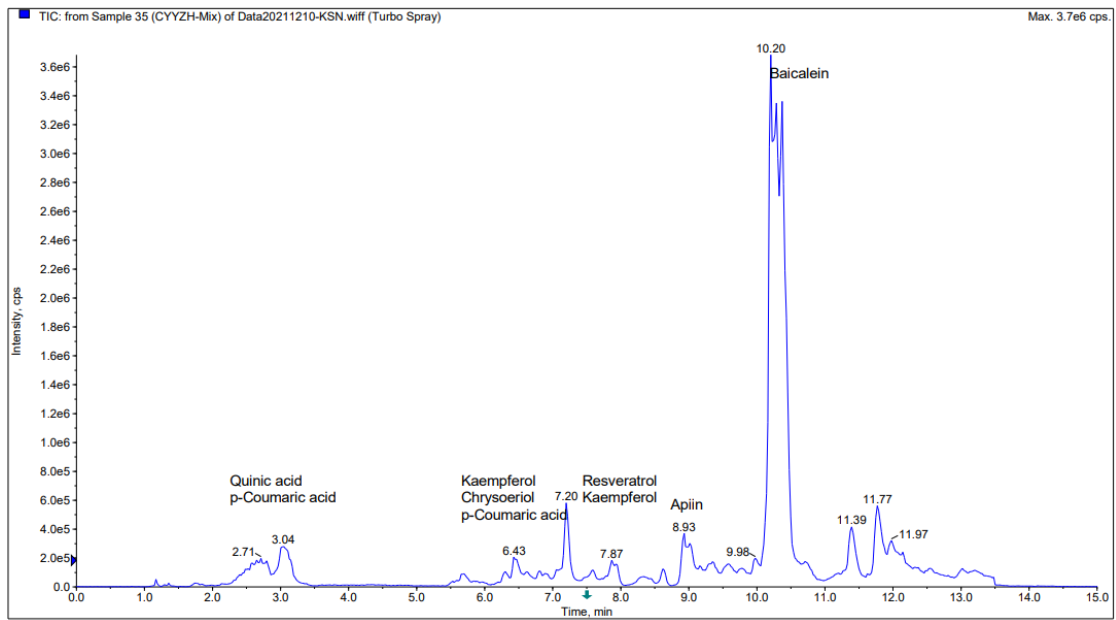


圖 3. 七葉一枝花酒精水混合萃取物 (ME) 層析圖譜

伍、結論

七葉一枝花水萃取物 (WE)、酒精萃取物 (AE) 及酒精水混合萃取物 (ME)，透過 LC-MS/MS 分析七葉一枝花中的多酚成分，結果顯示含有 Baicalein、Quinic acid、p-Coumaric acid、Kaempferol、Chrysoeriol、Ferulic acid、Apigenin、Resveratrol 成分，屬於多酚類中的黃酮類化合物。黃酮類化合物是一組種類繁多的植物化學物質，廣泛分佈於植物中，如水果、蔬菜、茶、橄欖油、煙草等。眾所周知，植物具有的抗氧化和藥理特性，與酚類物質的存在有關，尤其是酚酸和黃酮類化合物。七葉一枝花有作為抗氧化劑成分的發展潛力，未來可應用於功能性天然抗氧化劑來源和製藥原料的開發。

致謝

本研究所使用之七葉一枝花由台東市靜威貿易有限公司(吉豐中草藥批發)協助提供。

參考文獻

一、中文部分

- 王強、徐國鈞 (1987)。中藥七葉一枝花對 L-929 細胞的細胞毒活性研究。中草藥，18(11):526。
- 王強 (1989)。中藥七葉一枝花的抑菌和止血作用的研究。中國藥科大學學報，20(4):251。
- 王強、徐國均、蔣瑩 (1990)。重樓類中藥鎮痛和鎮靜作用的研究。中國中藥雜誌，45(2):46-47。
- 王志剛 (2001)。平喘湯治療支氣管哮喘臨床觀察。河北中醫，23(5)，347。
- 何俊、張舒、王紅 (2006)。滇重樓植物的研究進展。雲南植物研究，28(3):271-276。
- 吳廷楷、周世清、尹才淵 (1987)。重樓總皂苷止血作用的藥理研究。中藥藥理與臨床，4(4):39-42。
- 吳珊、馬宗祥、侯凱 (2010)。不同來源地重樓藥材中 9 種無機元素含量測定。安徽農業科學，38(8)：4080-4083。
- 李小莉、陳紅琳、牟光敏 (2007)。七葉一枝花軟膏抗炎鎮痛作用研究。醫藥導報，26(2):139-140。
- 李紅 (2008)。肺複方治療中晚期非小細胞肺癌 36 例。湖南中醫雜誌，9。
- 李景巍、吳杰、勞獻明 (2007)。參苓蚤休湯為主治療慢性萎縮性胃炎 68 例。中醫雜誌，48(10)，909-910。
- 李廣勛 (1992)。中藥藥理毒理與臨床，天津:天津科技翻譯出版公司。
- 周安寰、黃永明、李勛 (1984)。雲木香及七葉一枝花中氨基酸的鑒定和含量測定。中草藥，15(11):16-17。

- 周紅芬 (2003)。治療 III、IV 期非小細胞肺癌 46 例。浙江中醫雜誌，475。
- 周順玉、李慶、楊群芳 (2007)。七葉一枝花與增效劑複配對柑桔全爪蟾的毒殺作用，安徽農業科學，35(2)：458-459。
- 季申、周壇樹、張錦哲 (2001)。中藥重樓和雲南白藥中抗腫瘤細胞毒活性物質 Cracillin 的測定。中成藥，23(2):212-215。
- 林天樹 (2005)。老師傳鑑定中藥四十四種有毒篇及一百種易混淆篇(第四冊)，中藥商業同業公會聯合出版。
- 武珊珊、高文遠、段宏泉 (2004)。重樓化學成分和藥理作用研究進展。中草藥，35(3)，344-347。
- 金煒東、陳孝平、蔡紅嬌 (2006)。重樓提取物對 HepG2 細胞的毒性作用。華中科技大學學報:醫學版，35(1):103-106。
- 袁曉、袁萍、嚴海燕 (2004)。野生珍稀藥用植物七葉一枝花的成分含量分析。武漢植物學研究，(6):100-102。
- 國家中醫藥管理局中華本草編委會 (1999)。中華本草(初版)，上海科學技術出版社。
- 張寅恭、盧鳳英 (1981)。七葉一枝花的殺精子作用。中草藥，12(2)：40。
- 張賢哲 (2007)。道地藥材圖鑑 (三)，台中：中國醫藥大學。
- 張賢哲 (2007)。道地藥材圖鑑 (四)，台中：中國醫藥大學。
- 張賢哲、蔡貴花、蕭晴穎 (2011)。臺灣河洛中藥文化。中醫藥誌，22(1&2)，77-93。
- 張燁、趙倩、高科江 (2011)。HPLC 測定不同生長年限滇重樓中薯蕷皂苷元含量。安徽農業科學，39(6):3280-3281，3285。
- 曹霖 (1987)。七葉一枝花(II)等 4 種化合物抑精子活性的研究。中草藥，18(2):215-220。
- 陳昌祥、張玉童、周俊 (1995)。滇重樓地上部分的配糖體。雲南植物研究，17(4):473-478。
- 曾立昆 (1999)。本草新用途，人民軍醫出版社。
- 湯海峰、趙越平、蔣永培 (1998)。重樓屬植物的研究概況。中草藥，29(12):839。
- 覃薛文 (2010)。驚甲腰痛安顆粒治療腰椎間盤突出症 40 例。湖南中醫雜誌，47。
- 詹鋒、李質懷、劉和強 (2003)。部分抗癌中藥對 Hela 細胞的抵制實驗。蘭州醫學院學報，2003，29(4):15-16。
- 趙保勝、朱寅荻、馬勇、桂海水、徐暉海 (2011)。中藥重樓研究進展。中國實驗方劑學雜誌，17(11)，267-270。
- 趙晶、白雲 (2003)。自由基相關疾病研究進展。生物學教學，28(4)，6-8。
- 齊建紅 (2012)。七葉一枝花的藥學及臨床應用研究進展。園藝與種苗，(1)，69-72。
- 劉志雄、劉祝祥、田啟建 (2014)。七葉一枝花揮發油成分及其抑菌活性分析，中華醫學雜誌，612-616。

- 劉苓霜 (2006)。劉嘉湘治療腦瘤經驗。中醫雜誌, 47(8), 578。
- 鄭虎占 (1998)。中藥現代研究與應用(第四卷)。北京:學苑出版社。
- 駱和生、周岱翰 (1981)。常用抗腫瘤中草藥, 廣西科技出版社。
- 薛麗君 (2019)。中藥材百科, 黑龍江科學技術出版社。
- 謝明學、周瑞玲 (2012)。中藥黃芩及其活性成分之抗發炎作用研究。元培學報, 19 期。
- 顏學桔 (2008)。消結祛斑湯治療結節性紅斑 31 例。湖南中醫雜誌, 33。
- 羅剛、吳延凱、周永祿 (1988)。重樓皂苷 C 止血作用的初步研究。中藥藥理與臨床, 4(2):37-39。
- 邊洪榮、李小娜、王會教 (2002)。重樓的研究及應用進展。中草藥, 25(3), 218-220。
- 顧觀光 (2006)。神農本草經, 文興出版社。

二、英文部分

- Abo-Salem, O. M. (2014). Kaempferol attenuates the development of diabetic neuropathic pain in mice: Possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 2(3), 424-430.
- Arya, A., Al-Obaidi, M. M. J., Shahid, N., Noordin, M. I. B., Looi, C. Y., Wong, W. F., & Mustafa, M. R. (2014). Synergistic effect of quercetin and quinic acid by alleviating structural degeneration in the liver, kidney and pancreas tissues of STZ-induced diabetic rats: a mechanistic study. *Food and Chemical Toxicology* 71, 183-196.
- Bertelli, A. A., Giovannini, L., Stradi, R., Urien, S., Tillement, J. P., & Bertelli, A. (1998). Evaluation of kinetic parameters of natural phytoalexin in resveratrol orally administered in wine to rats. *Drugs under experimental and clinical research* 24(1), 51-55.
- Butenko, I. G., Gladchenko, S. V., & Galushko, S. V. (1993). Anti-inflammatory properties and inhibition of leukotriene C 4 biosynthesis in vitro by flavonoid baicalein from *Scutellaria baicalensis* georgy roots. *Agents and actions* 39(1), C49-C51.
- Ćetković, G. S., Djilas, S. M., Čanadanović-Brunet, J. M., & Tumbas, V. T. (2004). Antioxidant properties of marigold extracts. *Food Research International* 37(7), 643-650.
- Chapman Jr, G. W., & Horvat, R. J. (1989). Determination of nonvolatile acids and sugars from fruits and sweet potato extracts by capillary GLC and GLC/MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 37(4), 947-950.
- Chen, C. H., Huang, T. S., Wong, C. H., Hong, C. L., Tsai, Y. H., Liang, C. C., & Chang, W. H. (2009). Synergistic anti-cancer effect of baicalein and silymarin on human hepatoma HepG2 Cells. *Food and Chemical Toxicology* 47(3), 638-644.
- Cheng, Y. H., Yang, S. H., Yang, K. C., Chen, M. P., & Lin, F. H. (2011). The effects of ferulic acid on nucleus pulposus cells under hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Process Biochemistry* 46(8), 1670-1677.

- Chitindingu, K., Ndhkala, A. R., Chapano, C., Benhura, M. A., & Muchuweti, M. (2007). Phenolic compound content, profiles and antioxidant activities of *Amaranthus hybridus* (pigweed), *Brachiaria brizantha* (upright brachiaria) and *Panicum maximum* (guinea grass). *Journal of Food Biochemistry* 31(2), 206-216.
- Choi, D. Y., Lee, J. Y., Kim, M. R., Woo, E. R., Kim, Y. G., & Kang, K. W. (2005). Chrysoeriol potently inhibits the induction of nitric oxide synthase by blocking AP-1 activation. *Journal of biomedical science* 12(6), 949-959.
- Cinkilic, N., Cetintas, S. K., Zorlu, T., Vatan, O., Yilmaz, D., Cavas, T., & Bilaloglu, R. (2013). Radioprotection by two phenolic compounds: chlorogenic and quinic acid, on X-ray induced DNA damage in human blood lymphocytes in vitro. *Food and Chemical Toxicology* 53, 359-363.
- Dhondge, S. S., Shende, P. H., Paliwal, L. J., & Deshmukh, D. W. (2015). Volumetric and acoustic study of aqueous binary mixtures of quinine hydrochloride, guanidine hydrochloride and quinic acid at different temperatures. *The Journal of Chemical Thermodynamics* 81, 34-43.
- Elliott, C. G., Forbes, T. L., Leask, A., & Hamilton, D. W. (2015). Inflammatory microenvironment and tumor necrosis factor alpha as modulators of periostin and CCN2 expression in human non-healing skin wounds and dermal fibroblasts. *Matrix biology* 43, 71-84.
- Endringer, D. C., Pezzuto, J. M., & Braga, F. C. (2009). NF- κ B inhibitory activity of cyclitols isolated from *Hancornia speciosa*. *Phytomedicine* 16(11) 1064-1069.
- Ferguson, L. R., Zhu, S. T., & Harris, P. J. (2005). Antioxidant and antigenotoxic effects of plant cell wall hydroxycinnamic acids in cultured HT-29 cells. *Molecular nutrition & food research* 49(6), 585-593.
- Frazier, K., Williams, S., Kothapalli, D., Klapper, H., & Grotendorst, G. R. (1996). Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor. *Journal of Investigative Dermatology* 107(3), 404-411.
- Geller, F. C., Teixeira, M. R., Pereira, A. B. D., Dourado, L. P. A., Souza, D. G., Braga, F. C., & Simões, C. M. O. (2015). Evaluation of the wound healing properties of *Hancornia speciosa* leaves. *Phytotherapy Research* 29(12), 1887-1893.
- Ghosh, P., Kandhare, A. D., Raygude, K. S., Kumar, V. S., Rajmane, A. R., Adil, M., & Bodhankar, S. L. (2012). Determination of the long term diabetes related complications and cardiovascular events using UKPDS risk engine and UKPDS outcomes model in a representative western Indian population. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2, S642-S650.
- Ghosh, S., Basak, P., Dutta, S., Chowdhury, S., & Sil, P. C. (2017). New insights into the ameliorative effects of ferulic acid in pathophysiological conditions. *Food and Chemical Toxicology* 103, 41-55.
- Gohil, K. J., Kshirsagar, S. B., & Sahane, R. S. (2012). Ferulic acid-A comprehensive pharmacology of an important bioflavonoid. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 3, 700-710.

- Gosain, A., & DiPietro, L. A. (2004). Aging and wound healing. *World journal of surgery* 28(3), 321-326.
- Harborne, A. J. (1998). *Phytochemical methods a guide to modern techniques of plant analysis*. Springer science & business media.
- Hattori, N., Mochizuki, S., Kishi, K., Nakajima, T., Takaishi, H., D'Armiento, J., & Okada, Y. (2009). MMP-13 plays a role in keratinocyte migration, angiogenesis, and contraction in mouse skin wound healing. *The American journal of pathology* 175(2), 533-546.
- Henshaw, F. R., Boughton, P., Lo, L., McLennan, S. V., & Twigg, S. M. (2015). Topically applied connective tissue growth factor/CCN2 improves diabetic preclinical cutaneous wound healing: potential role for CTGF in human diabetic foot ulcer healing. *Journal of diabetes research*.
- Huang, W. H., Lee, A. R., Chien, P. Y., & Chou, T. C. (2005). Synthesis of baicalein derivatives as potential anti-aggregatory and anti-inflammatory agents. *Journal of pharmacy and pharmacology* 57(2) 219-225.
- Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., & Pezzuto, J. M. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275(5297), 218-220.
- Jung, E. H., Ran Kim, S., Hwang, I. K., & Youl Ha, T. (2007). Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 55(24), 9800-9804.
- Karthikeyan, S., Kanimozhi, G., Prasad, N. R., & Mahalakshmi, R. (2011). Radiosensitizing effect of ferulic acid on human cervical carcinoma cells in vitro. *Toxicology in Vitro* 25(7), 1366-1375.
- Kim, B. C., Kim, H. T., Park, S. H., Cha, J. S., Yufit, T., Kim, S. J., & Falanga, V. (2003). Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF- β -signaling and decreased TGF- β Type II Receptor expression. *Journal of cellular physiology* 195(3), 331-336.
- Kim, Y. H., Lee, Y. S., & Choi, E. M. (2010). Chrysoeriol isolated from *Eurya cillata* leaves protects MC3T3-E1 cells against hydrogen peroxide-induced inhibition of osteoblastic differentiation. *Journal of Applied Toxicology* 30(7), 666-673.
- Kwon, K. H., Murakami, A., Tanaka, T., & Ohigashi, H. (2005). Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression. *Biochemical pharmacology* 69(3), 395-406.
- Lamy, S., Lachambre, M. P., Lord-Dufour, S., & Béliveau, R. (2010). Propranolol suppresses angiogenesis in vitro: inhibition of proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells. *Vascular pharmacology* 53(5-6), 200-208.
- Lee, I. K., Kang, K. A., Zhang, R., Kim, B. J., Kang, S. S., & Hyun, J. W. (2011). Mitochondria protection of baicalein against oxidative damage via induction of manganese superoxide dismutase. *Environmental toxicology and pharmacology* 31(1), 233-241.

- Lee, S. Y., Moon, E., Kim, S. Y., & Lee, K. R. (2013). Quinic acid derivatives from *Pimpinella brachycarpa* exert anti-neuroinflammatory activity in lipopolysaccharide-induced microglia. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 23(7), 2140-2144.
- Li, W., Kandhare, A. D., Mukherjee, A. A., & Bodhankar, S. L. (2018). Hesperidin, a plant flavonoid accelerated the cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats: role of TGF- β /Smads and Ang-1/Tie-2 signaling pathways. *EXCLI journal* 17:399-419.
- Li, G., Li, Y. Y., Sun, J. E., Lin, W. H., & Zhou, R. X. (2016). ILK-PI3K/AKT pathway participates in cutaneous wound contraction by regulating fibroblast migration and differentiation to myofibroblast. *Laboratory Investigation* 96(7), 741-751.
- Lin, C. M., Chiu, J. H., Wu, I. H., Wang, B. W., Pan, C. M., & Chen, Y. H. (2010). Ferulic acid augments angiogenesis via VEGF, PDGF and HIF-1 α . *The Journal of nutritional biochemistry* 21(7), 627-633.
- Liu, J. J., Huang, T. S., Cheng, W. F., & Lu, F. J. (2003). Baicalein and baicalin are potent inhibitors of angiogenesis: inhibition of endothelial cell proliferation, migration and differentiation. *International journal of cancer* 106(4), 559-565.
- Liu, W., Ma, K., Kwon, S. H., Garg, R., Patta, Y. R., Fujiwara, T., & Gurtner, G. C. (2017). The abnormal architecture of healed diabetic ulcers is the result of FAK degradation by calpain 1. *Journal of Investigative Dermatology* 137(5), 1155-1165.
- Liu, Z., Song, X. D., Xin, Y., Wang, X. J., Yu, H., Bai, Y. Y., & Hui, R. T. (2009). Protective effect of chrysoeriol against doxorubicin-induced cardiotoxicity in vitro. *Chinese medical journal* 122(21), 2652-2656.
- Markowska, A. I., Liu, F. T., & Panjwani, N. (2010). Galectin-3 is an important mediator of VEGF-and bFGF-mediated angiogenic response. *Journal of Experimental Medicine* 207(9), 1981-1993.
- Martin, P., & Nunan, R. (2015). Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology* 173(2), 370-378.
- Mencherini, T., Cau, A., Bianco, G., Loggia, R. D., Aquino, R. P., & Autore, G. (2007). An extract of *Apium graveolens* var. dulce leaves: Structure of the major constituent, apiin, and its anti-inflammatory properties. *Journal of pharmacy and pharmacology* 59(6), 891-897.
- Mishra, B., Priyadarsini, K. I., Kumar, M. S., Unnikrishnan, M. K., & Mohan, H. (2003). Effect of O-glycosilation on the antioxidant activity and free radical reactions of a plant flavonoid, chrysoeriol. *Bioorganic & medicinal chemistry* 11(13), 2677-2685.
- Morgan, C., & Nigam, Y. (2013). Naturally derived factors and their role in the promotion of angiogenesis for the healing of chronic wounds. *Angiogenesis* 16(3), 493-502.
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science* 5.
- Parsons, J. T. (2003). Focal adhesion kinase: the first ten years. *Journal of cell science* 116(8), 1409-1416.

- Penn, J. W., Grobbelaar, A. O., & Rolfe, K. J. (2012). The role of the TGF- β family in wound healing, burns and scarring: a review. *International journal of burns and trauma* 2(1), 18.
- Raso, G. M., Meli, R., Di Carlo, G., Pacilio, M., & Di Carlo, R. (2001). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. 1. *Life sciences* 68(8), 921-931.
- Rho, H. S., Ghimeray, A. K., Yoo, D. S., Ahn, S. M., Kwon, S. S., Lee, K. H., & Cho, J. Y. (2011). Kaempferol and kaempferol rhamnosides with depigmenting and anti-inflammatory properties. *Molecules* 16(4), 3338-3344.
- Seo, Y. K., Kim, S. J., Boo, Y. C., Baek, J. H., Lee, S. H., & Koh, J. S. (2011). Effects of p-coumaric acid on erythema and pigmentation of human skin exposed to ultraviolet radiation. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology* 36(3), 260-266.
- Shieh, D. E., Liu, L. T., & Lin, C. C. (2000). Antioxidant and free radical scavenging effects of baicalein, baicalin and wogonin. *Anticancer research* 20(5A), 2861-2865.
- Soundarya, S. P., Sanjay, V., Menon, A. H., Dhivya, S., & Selvamurugan, N. (2018). Effects of flavonoids incorporated biological macromolecules based scaffolds in bone tissue engineering. *International journal of biological macromolecules* 110, 74-87.
- Stojadinovic, O. (2007). A novel non-angiogenic mechanism of VEGF: Stimulation of keratinocyte and fibroblast migration. *Wound Repair Regen* 15, A30.
- Sun, H., Che, Q. M., Zhao, X., & Pu, X. P. (2010). Antifibrotic effects of chronic baicalein administration in a CCl₄ liver fibrosis model in rats. *European journal of pharmacology* 631(1-3), 53-60.
- Takemura, H., Itoh, T., Yamamoto, K., Sakakibara, H., & Shimoi, K. (2010). Selective inhibition of methoxyflavonoids on human CYP1B1 activity. *Bioorganic & medicinal chemistry* 18(17), 6310-6315.
- Tsai, T. H., Tsai, P. J., & Ho, S. C. (2005). Antioxidant and anti-inflammatory activities of several commonly used spices. *Journal of food science* 70(1), C93-C97.
- Wakabayashi, I. (1999). Inhibitory effects of baicalein and wogonin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in macrophages. *Pharmacology & toxicology* 84(6), 288-291.
- Wang, X., Qian, Y., Jin, R., Wo, Y., Chen, J., Wang, C., & Wang, D. (2013). Effects of TRAP-1-like protein (TLP) gene on collagen synthesis induced by TGF- β /Smad signaling in human dermal fibroblasts. *Plos one* 8(2), e55899.
- Wu, J. Y., Chen, Y. J., Bai, L., Liu, Y. X., Fu, X. Q., Zhu, P. L., & Yu, Z. L. (2020). Chrysoeriol ameliorates TPA-induced acute skin inflammation in mice and inhibits NF- κ B and STAT3 pathways. *Phytomedicine* 68, 153173.
- Yang, L. P., Sun, H. L., Wu, L. M., Guo, X. J., Dou, H. L., Tso, M. O., & Li, S. M. (2009). Baicalein reduces inflammatory process in a rodent model of diabetic retinopathy. *Investigative ophthalmology & visual science* 50(5), 2319-2327.

- Yoon, H. S., & Park, C. M. (2021). Chrysoeriol ameliorates COX-2 expression through NF- κ B, AP-1 and MAPK regulation via the TLR4/MyD88 signaling pathway in LPS-stimulated murine macrophages. *Experimental and therapeutic medicine* 22(1), 1-6.
- Yoshimura, T., Harashima, M., Kurogi, K., Suiko, M., Liu, M. C., & Sakakibara, Y. (2016). A novel procedure for the assessment of the antioxidant capacity of food components. *Analytical biochemistry* 507, 7-12.
- Zang, L. Y., Cosma, G., Gardner, H., Shi, X., Castranova, V., & Vallyathan, V. (2000). Effect of antioxidant protection by p-coumaric acid on low-density lipoprotein cholesterol oxidation. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 279(4), C954-C960.