

冇骨消 (*Sambucus formosana* Nakai) 莖部萃取物之成分分析

羅嘉宜、黃啟瑞、楊繼江*

國立臺東大學生物醫學碩士學位學程

摘要

冇骨消 (*Sambucus formosana* Nakai)，別名：蒴藿、接骨草、七葉蓮，為五福花科 (*Adoxaceae*)，接骨木屬 (*Sambucus*) 的植物。過去實驗結果顯示，冇骨消具刺激前驅造骨細胞分化、抗病毒、抗氧化及抗發炎等功效。本篇研究針對冇骨消莖部，以水萃取 (Water extract, WE)、乙醇萃取 (Alcohol extract, AE)、1:1 水/乙醇混合萃取 (Mixed water and alcohol extract, ME)，利用高效能液相層析串連質譜儀 (LC/MS/MS) 進行成分分析。結果顯示其主要含有六種酚類化合物以及一種黃酮類化合物。其中，水萃取物及乙醇萃取物成分中含有較高量之 Caffeic acid、p-Coumaric acid；而混合萃取物成分中，則以 Chlorogenic acid、p-Coumaric acid 含量較高。其中，Chlorogenic acid 僅出現於混合萃取當中，且為混合萃取之化合物中含量最高。後續可著重此方向進行深入探討，提供冇骨消未來可發展之研究方向。

關鍵字：中草藥、抗腫瘤、保健食品

羅嘉宜，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程研究生。E-mail: 11001703@gm.nttu.edu.tw

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。E-mail: 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、國立臺東大學醫農食研究中心主任。E-mail: cyang@nttu.edu.tw

Composition analysis of *Sambucus formosana* Nakai stem extracts

Jia-Yi Luo, Chi-Ruei Huang, Chi-Chiang Yang

Abstract

Sambucus formosana Nakai, aliases: shuo diao, jie gu cao, qi ye lian, is a plant of the *Adoxaceae*, *Sambucus*. Previous research reports have shown that *Sambucus formosana* Nakai has the functions of stimulating the differentiation of precursor osteoblasts, anti-virus, anti-oxidation and anti-inflammation. In this study, the stems of *Sambucus formosana* Nakai were analyzed by liquid chromatography with tandem mass spectrometer (LC/MS/MS) using water extraction, alcohol extraction, and 1:1 water-alcohol mixed extraction. The results showed that it mainly contained six phenolic compounds and one flavonoid compound. Among them, the water extract and the ethanol extract contain high amounts of Caffeic acid and p-Coumaric acid, while the mixed extract contains high content of Chlorogenic acid and p-Coumaric acid. Chlorogenic acid only appears in the mixed extraction, and it has the highest content in the mixed extracted compound. In the future, we can focus on this direction for in-depth discussion, and provide a research direction for the future development of *Sambucus formosana* Nakai.

Keywords: Chinese herbal medicine, Anti-tumor, Healthy food

Jia-Yi Luo, Master's Student, Master's Program in Biomedicine, College of Science and Engineering, National Taitung University. E-mail: 11001703@gm.nttu.edu.tw

Chi-Ruei Huang, Adjunct Assistant Professor, Master's 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. E-mail: crhuang.ksn@gmail.com

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

壹、前言

有骨消 (*Sambucus formosana* Nakai)，別名：蒴藿、接骨草、七葉蓮。分布於台灣低海拔至中高海拔山麓及平野間。為草本多年生小灌木，莖內髓狀組織鬆散，全株可生長至 2~3 公尺，小葉邊緣為鋸齒狀，搓揉後有腥臭味。具特化蜜杯散生於花序中，蜜杯為深凹陷杯狀構造，內含蜜液可吸引昆蟲舔舐，花期 6~8 月、9~11 月。待花期結束後顏色由黃色、紅色轉變為綠色。果實為漿果，內含 2~3 粒種子，可生食。有骨消莖與葉曬乾後被民間應用於治療跌打損傷，全草具消腫解毒、利尿、解熱鎮痛、活血散瘀的功效。全年可採根、莖、葉或全草。根具有消腫散瘀、舒經活絡、祛風及消炎解毒等功效，主治骨折疼痛、跌打損傷、扭傷腫痛、癰毒腫瘤、風濕骨痛、神經炎、皮膚炎等。莖葉具有利尿解熱、消腫活血、止痛的功用，主治肺炎、腫毒惡瘡、癰疔、淋病。根與葉曬乾後是治療跌打損傷、消腫毒的漢方藥『蒴藿』，所以有骨消又稱『台灣蒴藿』《原色臺灣藥用植物圖鑑 3》。

本研究取用有骨消莖部，分別以三種溶劑萃取，利用 LC-MS/MS 進行分析，以驗證其莖部萃取物所含多酚與黃酮類物質，期望提供未來有骨消應用及開發之研究基礎。

貳、文獻回顧

有骨消 (*Sambucus formosana* Nakai) 為民間用於治療骨折及跌打損傷之中草藥，過去有論文研究發現有骨消氯仿萃取物 (SF-C) 具促進骨質新生的活性成分，其能促進 MC3T3-E1 細胞分化而增加鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase, ALP) 活性，並顯著增加骨基質蛋白-骨橋蛋白 (Osteopontin, OPN) 的表現及礦化現象；此外 SF-C 也會促進 Osteoprotegerin (OPG) 生成 (洪, 2010)。推測其作用機轉可能為：藉由促進造骨細胞分化及礦化並增加骨基質蛋白 OPN 的生成以及提高 OPG 的生成濃度而達成 (洪, 2010)。

此外，也有研究探討有骨消抗人類冠狀病毒 HCoV-NL63 之功效，並分析其有效成分及抗病毒機轉 (林, 2015)。結果顯示，有骨消乙醇萃取物顯著抑制 HCoV-NL63 感染細胞之細胞病變與細胞凋亡，以及有效抑制病毒產量。有骨消乙醇萃取物對 HCoV-NL63 之病毒減斑抑制濃度 (IC₅₀) 為 4.04 μg/ml。在抗病毒機轉研究方面，加入 1、5、10 μg/ml 的有骨消時，毒殺病毒之百分比分別為 34.6、45.6 與 42.3%，而病毒吸附的能力從 100% 降到 79.9、70.3 與 55.4% (林, 2015)。

2020 年有研究報導，將有骨消葉以 95°C 熱水及不同濃度乙醇 (25%、50%、75%) 進行萃取，分析其抗氧化能力及對 LPS 誘導小鼠巨噬細胞 RAW264.7 發炎反應之影響 (江, 2020)。實驗結果顯示，總多酚含量以 75% 乙醇萃取為最高：124.42 mg/g；總黃酮類含量 75% 乙醇萃取物為 227.92 mg/g、50% 乙醇萃取物 216.25 mg/g；DPPH 自由基清除能力則 95°C 熱水萃取、50% 及 75% 乙醇萃取三者結果相當。而有骨消葉

萃取物於濃度 800 µg/mL 以下對 RAW264.7 巨噬細胞處理 24 小時不具有細胞毒性，且與 LPS (1 µg/mL) 共同處理 24 小時也不具細胞毒性。以 LPS (1 µg/mL) 誘導 RAW264.7 巨噬細胞發炎，測定有骨消葉萃取物對巨噬細胞之 NO 生成量，結果顯示 50 % 及 75 % 之乙醇萃取物抑制 NO 生成能力較佳，且對降低 NO 之含量具濃度依賴性。有骨消葉 75 % 乙醇萃取物亦可顯著抑制促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及 PGE2 之生成量，於西方墨點法中顯著抑制 iNOS 及 COX-2 之蛋白表現量。此篇研究顯示出有骨消葉具有顯著之抗氧化能力及抑制發炎介質生成之效用 (江, 2020)。

由上述相關研究得知，有骨消 (*Sambucus formosana* Nakai) 具刺激前驅造骨細胞分化、抗病毒、抗氧化及抗發炎之作用，因此本研究針對有骨消莖部萃取物進行成分分析，探討其主要成分，作為有骨消後續保健食品開發及應用之基礎。

參、研究方法

一、樣品處理及萃取

向臺東中藥廠商購置乾燥後的有骨消枝條 (莖部)，將其以粉碎機磨碎至粉末狀，分裝存放於乾燥箱中備用。有骨消粉末與溶劑比例為 1 g : 10 ml，分別以二次水 (Distillation-distillation water, ddW) (Water extract, WE)、乙醇 (Alcohol extract, AE)、1:1 水/乙醇混合 (Mixed water and alcohol extract, ME) 進行萃取，震盪 24 小時後，取上清液並以 0.45 µm 濾膜過濾，放置 40 °C 烘箱中乾燥，待樣品成固狀 (約 5-7 天)，秤重後再以 ddW 回溶，製成 250 mg/ml 樣品，通過 0.22 µm 濾膜過濾後，分裝放入 -20 °C 冷凍保存備用。

二、成分分析

由經濟部東部深層海水創新研發中心提供 AB SCIEX QTRAP® 4500 LC/MS/MS System，以高效能液相層析串連質譜儀 (LC/MS/MS) 進行有骨消萃取物成分分析，以檢測其所含之多酚及類黃酮等非揮發性物質。將三種以不同溶劑萃得之樣品稀釋 100 至 10,000 倍，並通過 0.22 µm 濾膜過濾，使用 C18 管柱進行梯度分析，移動向為乙腈 (CH₃CN) 與 2.5 % 甲酸溶液，並以梯度之形式洗滌，有效分離出萃取液中之多酚與黃酮類物質，再利用相對應之標準品進行標準曲線繪製，作為試驗之品質管控及條件測試。

肆、結果與討論

以 LC-MS/MS 分析有骨消莖部萃取物成分，結果顯示 WE 含有 Caffeic acid、p-Coumaric acid、Ferulic acid、Gallic acid、Quinic acid、Apigenin (Figure 1)，其中 Caffeic acid 含量較高，p-Coumaric acid 次之；AE 含有：Caffeic acid、p-Coumaric acid、Ferulic acid、Gallic acid、Quinic acid (Figure 2)，以 p-Coumaric acid 含量較高，Caffeic acid 次之；而 ME 含有：Caffeic acid、p-Coumaric acid、Chlorogenic acid、Ferulic acid、

Gallic acid、Quinic acid、Apigenin (Figure 3), 以 Chlorogenic acid 含量較高, p-Coumaric acid 次之。有骨消三組萃取物之主要成分比較依其含量多寡列於 Table 1; 有骨消萃取物主要成分之分子式及結構則列於 Table 2。

咖啡酸 (Caffeic acid), 可在多種植物、水果和蔬菜中被發現, 其具有廣泛之功效, 包含抗氧化、抗菌、抗炎、神經保護和免疫調節等活性 (Muhammad Abdul Kadar et al., 2021)。一篇研究顯示, 咖啡酸以濃度依賴的方式顯著降低了 HeLa 細胞的增殖, 透過流式細胞儀觀察, 以咖啡酸 (1 mM 和 10 mM) 處理 24 和 48 小時後, 清楚觀察到細胞凋亡之情形。且咖啡酸降低了 Caspase-3 和 Bcl-2 的水平, 並誘導 Caspase-3 和 p53 裂解, 此結果顯示了咖啡酸具抗腫瘤之效用 (Chang et al., 2010)。

對香豆酸 (p-Coumaric acid), 是一種無處不在的植物代謝產物, 具有抗氧化、抗炎和抗癌特性。在一項研究中, 探討了對香豆酸是否透過 AMP-activated protein kinase (AMPK) 調節骨骼肌細胞 (L6 cell) 中的葡萄糖和脂質代謝 (Yoon et al., 2013)。在分化的 L6 骨骼肌細胞中, 對香豆酸以劑量依賴性的方式增加了 AMPK 的磷酸化, 且增加了 Acetyl-CoA carboxylase (ACC) 的磷酸化以及 CPT-1 mRNA 和 PPAR α 的表達, 這顯示了其促進脂肪酸的 β -氧化 (β -oxidation)。此外, 對香豆酸抑制了油酸 (Oleic acid) 所誘導的三酸甘油脂累積, 並增強了分化的 L6 肌肉細胞之 2-NBDG 攝取。這些結果顯示, 對香豆酸透過 AMPK 啟動 L6 骨骼肌細胞中的葡萄糖和脂質代謝及調節, 並對改善或治療代謝紊亂有潛在之功效 (Yoon et al., 2013)。

綠原酸 (Chlorogenic acid), 是一種廣泛分佈的天然化合物, 存在於各種植物中, 具有許多重要的藥理作用。體外和體內研究發現, 綠原酸的主要藥理作用為抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒、降血糖、抗心血管疾病、抗癌、免疫調節等, 其在促進人類健康方面發揮重要作用 (Miao et al., 2020)。先前有研究利用小鼠大腦皮層探討了綠原酸對穀氨酸 (glutamate) 誘導的神經元細胞死亡之保護作用 (Mikami et al., 2015)。在腦缺血期間所釋放之穀氨酸會引發神經元死亡, 實驗結果顯示, 穀氨酸誘導的神經元細胞死亡透過綠原酸治療後被抑制。此外, 綠原酸也抑制了神經元中穀氨酸而導致的細胞內 Ca^{2+} 濃度增加。此研究結果顯示, 綠原酸透過調節 Ca^{2+} 進入神經元來保護神經元免受穀氨酸神經毒性的影響 (Mikami et al., 2015)。

阿魏酸 (Ferulic acid), 為廣泛存在於植物中的酚類物質, 為多種中藥的重要活性成分。許多研究表明, 其可抑制 PI3K/AKT 通路、ROS 的產生和 Aldose reductase 的活性; 阿魏酸的抗炎作用主要與 PPAR γ 、CAM 和 NF- κ B 和 p38 MAPK 訊號通路的表現量有關, 其不僅透過 ERK1/2 和 NO/ET-1 訊號保護血管內皮, 且在 TGF- β /Smad 和 MMPs/TIMPs 系統中發揮抗纖維化作用 (Li et al., 2021)。另一項研究也探討了阿魏酸對坐骨神經痛的治療效果, 發現其可透過 RhoA/p38 MAPK 途徑降低炎症因子 TRPA1 和 TRPV1 水平來抑制周圍敏感化 (Sensitization), 以緩解坐骨神經痛 (Zhang et al., 2022)。

沒食子酸 (Gallic acid)，從多種水果、植物和堅果中皆可分離出來。毒性研究顯示，在各種動物實驗和臨床試驗中，沒食子酸幾乎沒有明顯的毒性或副作用。其抗炎機制主要涉及 MAPK 和 NF- κ B 訊號通路，透過減少炎症細胞因子、趨化因子、粘附分子和細胞浸潤的釋放來降低炎症反應 (Bai et al., 2021)。在一項研究中也發現，沒食子酸對 Tacrolimus 所誘導之腎毒性具保護作用。Tacrolimus (FK506) 是一種有效的免疫抑制劑，主要用於降低器官移植後之排斥風險。然而，FK506 相關的不良反應，如腎毒性，可能會限制其治療用途。在這項研究中利用 FK506 誘導的腎毒性大鼠模型中得到了進一步證實。此外，也利用分子對接 (Molecular docking) 和生物利用度 (Bioavailability) 確認了沒食子酸對腎功能保護之功效 (Lee et al., 2021)。

奎尼酸 (Quinic acid)，已被多項研究證實其為有效的生物活性分子，包括抗氧化、抗炎、輻射防護等功效 (Oh et al., 2019)。2021 年一項研究探討了奎尼酸對葡萄膜黑色素瘤 (Uveal melanoma) 之效用 (Kang et al., 2021)。結果顯示，奎尼酸顯著抑制了葡萄膜黑色素瘤細胞的增殖，並誘導了細胞週期停止和自噬。此外，奎尼酸治療也顯著減緩了葡萄膜黑色素瘤的腫瘤生長，腫瘤體積和重量皆下降，且降低了 p-PI3K 和 p-AKT 在腫瘤組織中的蛋白質表達。此結果提供了奎尼酸作為治療葡萄膜黑色素瘤之重要依據 (Kang et al., 2021)。

芹菜素 (Apigenin)，是一種可食用的黃酮類化合物，廣泛存在於多數蔬菜和水果中。多項研究顯示，其具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、抗腫瘤和心血管保護等生物功效 (Xu et al., 2021)。一項研究發現，芹菜素可延緩骨質疏鬆症的進展，這顯示了其在骨骼系統中的作用 (Pan et al., 2021)。芹菜素促進 Mesenchymal stem cells (MSCs) 的成骨分化，進一步研究顯示，其可增強轉錄因子 β -catenin 和 Wnt 訊號傳遞的下遊基因表達，進而啟動 Wnt/ β -catenin 訊號傳導。使用大鼠股骨骨折模型，發現芹菜素增進了新的骨骼形成並加速骨折癒合。此研究結果證實芹菜素透過啟動 Wnt/ β -catenin 訊號傳導來促進骨骼形成及骨折癒合 (Pan et al., 2021)。

由 LC-MS/MS 成分分析之結果得知，冇骨消萃取物中主要含有六種酚類化合物以及一種黃酮類化合物。且過去已有多項研究證實，酚類及黃酮類化合物可減少自由基產生，並增加體內抗氧化酵素之活性；也能調節腫瘤相關訊號分子及蛋白質表現量，進而抑制癌細胞之增生與轉移。從上述資料中也顯示冇骨消莖部所含之化合物具多種生物活性，包含抗菌、抗炎、抗病毒、抗心血管疾病、神經保護及免疫調節等。此分析結果，提供了冇骨消萃取物應用於相關藥物及保健食品開發之基礎證據。

伍、結論

本研究分析冇骨消莖部，利用水萃取、乙醇萃取、1:1 水/乙醇混合萃取之萃取物進行 LC-MS/MS 成分分析，結果顯示其主要含有 Caffeic acid、p-Coumaric acid、Chlorogenic acid、Ferulic acid、Gallic acid、Quinic acid、Apigenin 等六種酚類化合物及一種黃酮類。水萃取物及乙醇萃取物成分中含有較高量之 Caffeic acid、p-Coumaric

acid；而混合萃取物成分中，則以 Chlorogenic acid、p-Coumaric acid 含量較高。其中，值得關注 Chlorogenic acid 僅出現於混合萃取物當中，且其含量為最高。後續可針對此方向進行深入探討，提供有骨消未來可發展的研究方向，以及應用於天然保健食品與抗癌藥物之開發。

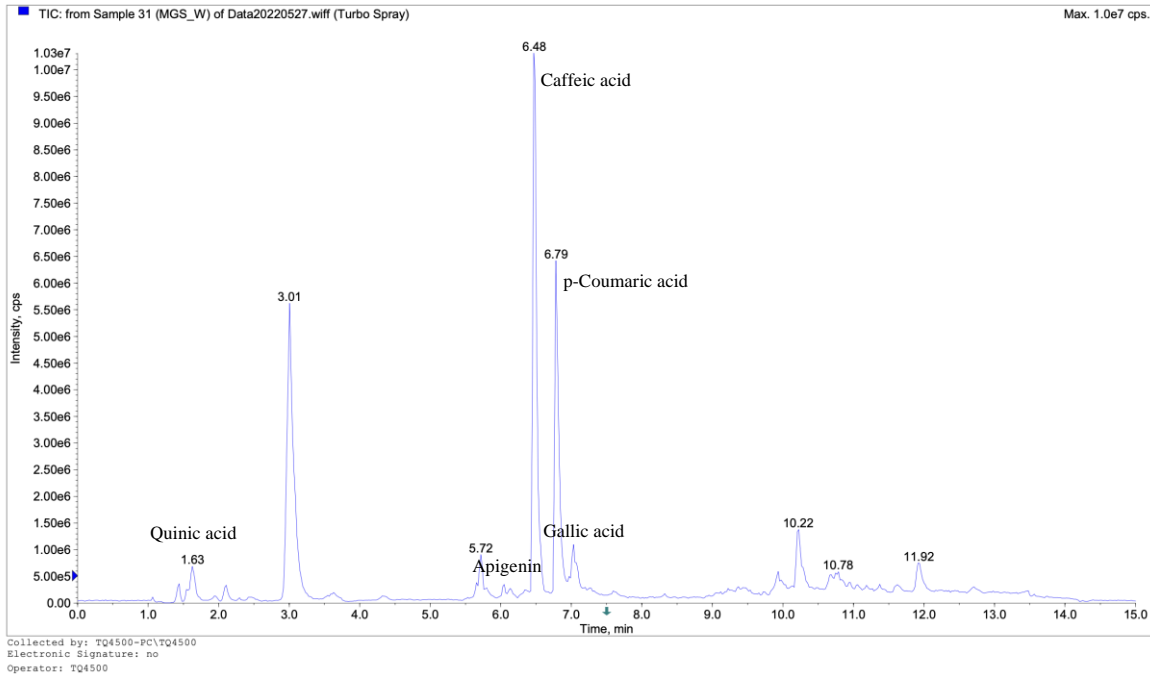


Figure 1 有骨消水萃取物 (WE) 經 LC-MS/MS 成分分析之結果

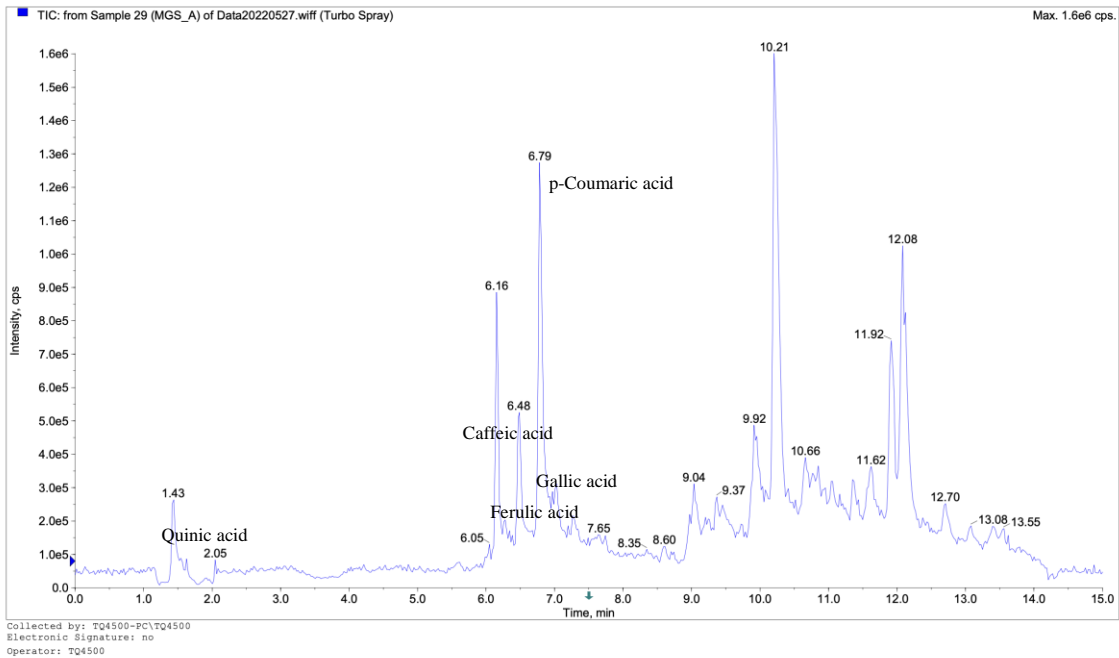


Figure 2 有骨消乙醇萃取物 (AE) 經 LC-MS/MS 成分分析之結果

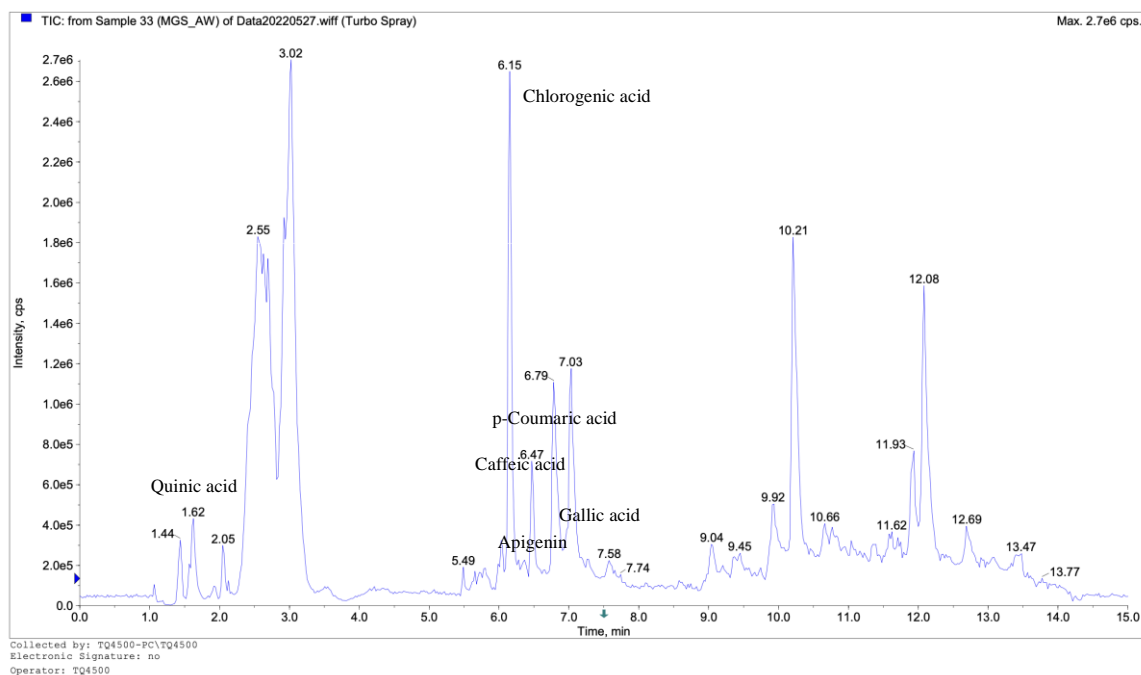


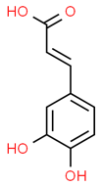
Figure 3 有骨消 1:1 水/乙醇混合萃取物 (ME) 經 LC-MS/MS 成分分析之結果

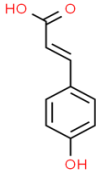
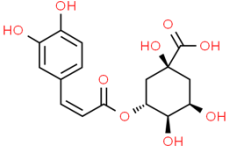
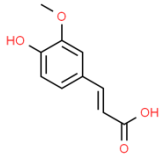
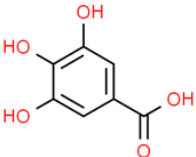
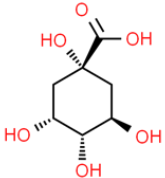
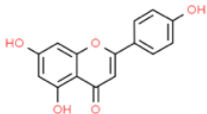
Table 1 有骨消三組萃取物之主要成分比較

序號	化學物	水萃取	1:1 水/乙醇 混合萃取	乙醇萃取
1 ^a	Caffeic acid	✓	✓	✓
2	p-Coumaric acid	✓	✓	✓
3	Chlorogenic acid		✓	
4	Quinic acid	✓	✓	✓
5	Ferulic acid	✓	✓	✓
6	Gallic acid	✓	✓	✓
7	Apigenin	✓	✓	

a: 依其含量多寡排序

Table 2 有骨消萃取物主要成分之分子式及結構

化學物	分類	分子式	結構式
Caffeic acid 咖啡酸	Phenolic acid	C ₉ H ₈ O ₄	 <p>ChemSpider ID 600426</p>

化學物	分類	分子式	結構式
p-Coumaric acid 對香豆酸	Phenolic acid	C ₉ H ₈ O ₃	 <p>ChemSpider ID 553148</p>
Chlorogenic acid 綠原酸	Phenolic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	 <p>ChemSpider ID 21427391</p>
Ferulic acid 阿魏酸	Phenolic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	 <p>ChemSpider ID 393368</p>
Gallic acid 沒食子酸	Phenolic acid	C ₇ H ₆ O ₅	 <p>ChemSpider ID 361</p>
Quinic acid 奎尼酸	Phenolic acid	C ₇ H ₁₂ O ₆	 <p>ChemSpider ID 10246715</p>
Apigenin 芹菜素	Flavonoid	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	 <p>ChemSpider ID 4444100</p>

引用文獻

一、中文部分

- 江仲鈞 (2020) · 冇骨消葉萃取物之抗氧化及抗發炎活性探討 (國立屏東科技大學食品科學系所碩士論文)。
- 李岡榮 (2018) · 漢方大寶 800 種青草藥彩色圖鑑 (114 頁) · 西北國際文化有限公司。
- 林玉苹 (2015) · 冇骨消抗人類冠狀病毒 NL63 之有效成分研究 (中國醫藥大學醫學檢驗生物技術學系碩士論文)。
- 邱年永、張光雄 (1992) · 原色臺灣藥用植物圖鑑 3 (215 頁) · 南天書局。
- 洪銘宏 (2010) · 冇骨消氣仿萃取物刺激 MC3T3-E1 前驅造骨細胞分化之研究 (國立臺東大學生命科學系碩士論文)。
- 張永仁 (2002) · 野花圖鑑 1-平地低海拔篇 (193 頁) · 遠流出版社。

二、英文部分

- Bai, J., Zhang, Y., Tang, C., Hou, Y., Ai, X., Chen, X., Zhang, Y., Wang, X., & Meng, X. (2021). Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. *Biomed Pharmacother*, 133, 110985.
- Chang, W. C., Hsieh, C. H., Hsiao, M. W., Lin, W. C., Hung, Y. C., & Ye, J. C. Caffeic acid induces apoptosis in human cervical cancer cells through the mitochondrial pathway. (2010). *Taiwan J Obstet Gynecol*, 49(4), 419-424.
- Kang, H., Ling, F., Xin, X., & Ping, L. (2021). (-)-4-O-(4-O-β-D-glucopyranosylcaffeoyl) quinic acid exerts anti-tumour effects against uveal melanoma through PI3K/AKT pathway. *Cutan Ocul Toxicol*, 40(2), 119-124.
- Lee, J. H., Park, M., Jung, K., Hong, G., Lee, H. L., Kim, D. W., Kim, C. E., & Kang, K. S. (2021). Identification of gallic acid as a active ingredient of *Syzygium aromaticum* against tacrolimus-induced damage in renal epithelial LLC-PK1 cells and rat kidney. *Bioorg Med Chem Lett*, 41, 128012.
- Li, D., Rui, Y. X., Guo, S. D., Luan, F., Liu, R., & Zeng, N. (2021). Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. *Life Sci*, 284, 119921.
- Miao, M., & Xiang, L. (2020). Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Adv Pharmacol*, 87, 71-88.
- Mikami, Y., & Yamazawa, T. (2015). Chlorogenic acid, a polyphenol in coffee, protects neurons against glutamate neurotoxicity. *Life Sci*, 139, 69-74.
- Muhammad Abdul Kadar, N. N., Ahmad, F., Teoh, S. L., & Yahaya, M. F. (2021). Caffeic Acid on Metabolic Syndrome: A Review. *Molecules*, 26(18), 5490.

- Oh, J. H., Karadeniz, F., Lee, J. I., Seo, Y., & Kong, C. S. (2019). Protective effect of 3,5-dicaffeoyl-epi-quinic acid against UVB-induced photoaging in human HaCaT keratinocytes. *Mol Med Rep*, 20(1), 763-770.
- Pan, F. F., Shao, J., Shi, C. J., Li, Z. P., Fu, W. M., & Zhang, J.F. (2021). Apigenin promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and accelerates bone fracture healing via activating Wnt/ β -catenin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 320(4), E760-E771.
- Xu, L., Zaky, M. Y., Yousuf, W., Ullah, A., Abdelbaset, G. R., Zhang, Y., Ahmed, O. M., Liu, S., & Liu, H. (2021). The Anticancer Potential of Apigenin Via Immunoregulation. *Curr Pharm Des*, 27(4), 479-489.
- Yoon, S. A., Kang, S. I., Shin, H. S., Kang, S. W., Kim, J. H., Ko, H. C., & Kim, S. J. (2013). p-Coumaric acid modulates glucose and lipid metabolism via AMP-activated protein kinase in L6 skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 432(4), 553-557.
- Zhang, D., Jing, B., Chen, Z., Li, X., Shi, H., Zheng, Y., Chang, S., & Zhao, G. (2022). Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting peripheral sensitization through the RhoA/p38MAPK signalling pathway. *Phytomedicine*, 106,154420.