

欧前胡素药理作用及机制研究进展

李晓强, 谭余庆, 李慧杰, 赵丽凤, 隋峰*

(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 欧前胡素是从白芷、防风、蛇床子等伞形科植物中提取的呋喃香豆素类化合物, 尤以白芷中含量丰富。研究表明, 欧前胡素具有抗炎、镇痛、抗菌、抗病毒、抗过敏、抗肿瘤、逆转肿瘤细胞的耐药性、与药物代谢酶相互作用以及影响心血管和神经系统等作用, 是多种止痛药物中的质量控制标准成分之一。近年来, 关于欧前胡素的药理研究成果日渐增多, 有关应用欧前胡素抗肿瘤、治疗心血管等疾病的多项专利申请也通过批准。另外, 由于欧前胡素的水不溶性影响其生物利用度, 广大研究者也逐渐重视了这方面的研究, 如对其结构进行改造修饰或合成其衍生物。笔者查阅了近年来国内外有关欧前胡素的文献报道, 并对其药理作用及作用机制进行归纳总结, 发现除了香豆素所具有的大部分药理作用, 还可能治疗骨质疏松、皮肤病及具有光敏作用等, 而且其作用机制具有多途径多靶点的效应, 但大部分的研究尚未明确其作用靶点, 仍有待深入研究。欧前胡素广泛且显著的药理作用使其显示出了作为新药开发的巨大潜力。该文就欧前胡素的基本性质、药理作用及机制研究进展进行综述, 并对其研究现状及未来的研究方向提出了建议, 期望为广大的科研者提供研究思路, 也为其未来的开发利用提供有益参考。

[关键词] 欧前胡素; 药理作用; 机制; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0; R285; G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0196-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201336

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200403.1049.004.html>

[网络出版日期] 2020-4-3 11:48

Research Progress on Pharmacological Effect and Mechanism of Imperatorin

LI Xiao-qiang, TAN Yu-qing, LI Hui-jie, ZHAO Li-feng, SUI Feng*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Imperatorin, which is extracted from umbelliferous plants such as Radix Angelicae Dahuricae, Radix Saphoshnikoviae and Fructus Cnidii, belongs to furanocoumarins and is especially rich in Radix Angelicae Dahuricae. Research has shown that imperatorin possesses functions of anti-inflammatory, analgesic, antibacterial, antiviral, antiallergic, anti-tumor, reverse drug resistance in tumor cells, interaction with drug metabolizing enzymes, affecting cardiovascular and nervous system effect. It is also one of the standard components in quality control of various analgesics. In recent years, research findings related to imperatorin is increasing fast. A number of patent applications have been approved for the application of imperatorin in the treatment of anti-tumor and cardiovascular diseases. In addition, since the water insolubility of imperatorin affects its bioavailability, most researchers have gradually attached importance to this aspect of research, such as modifying its structure or synthesizing its derivatives. The literatures on the pharmacological effects and mechanisms of imperatorin at home and abroad in recent years were consulted and summarized in this paper. Imperatorin was found not only to display other pharmacological effects like furanocoumarins but also could cure osteoporosis, skin diseases and show photosensitization. Moreover, the mechanism of its action has

[收稿日期] 20200225(025)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873024)

[第一作者] 李晓强, 博士, 从事中药药理研究, E-mail: wsq1008@126.com

[通信作者] * 隋峰, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论研究, E-mail: fsui@icmm.ac.cn

ROSSELLI等^[22]对从 *Magydaris tomentosa* 分离到的包括欧前胡素在内的4种化合物进行抑菌实验研究,发现欧前胡素对革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌均具有最强的抑制活性(最小抑菌浓度为32~128 g·mL⁻¹)。

欧前胡素也具有抗病毒的作用。SANCHO等^[23]研究表明欧前胡素能够抑制人类免疫缺陷病毒I型(HIV-1)对T细胞和人宫颈癌HeLa细胞的感染,主要机制是通过强烈抑制细胞周期蛋白D₁的表达,阻滞细胞周期于G₁期,且发现转录因子特异性蛋白1(Sp1)可能是香豆素类化合物治疗艾滋病的潜在作用靶点。

2.3 抗过敏作用 LIN等^[24]探讨了欧前胡素对哮喘小鼠的抗过敏作用,发现欧前胡素通过抑制活化的Th2细胞增殖,以及刺激树突细胞诱导调节T细胞产生IL-10进而发挥抗过敏作用。戚哲民等人通过建立大鼠被动皮肤过敏反应(PCA)模型,发现欧前胡素可能通过PI3K/Akt和NF- κ B信号通路来抑制肥大细胞中组胺释放,钙内流,并且降低TNF- α , IL-6等炎症因子的释放水平,继而阻断肥大细胞的活化起到抗过敏作用^[25]。

2.4 抗肿瘤及逆转肿瘤细胞耐药性 越来越多的研究证实欧前胡素能够抑制多种肿瘤细胞的生长,并且具有多靶点效应的特点。YI等^[26]发现欧前胡素通过上调抑癌基因p53及激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)级联反应诱导结肠癌HT-29细胞发生凋亡,并能阻滞其细胞周期于G₁期。HONG等^[27]发现欧前胡素能诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路抑制人胃癌SGC-7901细胞增殖。李华^[28]发现欧前胡素在体外可以抑制多药耐药肝癌细胞R-HepG2的生长,在体内可抑制小鼠移植瘤肝癌的生长,并且发现欧前胡素作用于R-HepG2细胞的分子靶位点是骨髓细胞白血病蛋白-1(MCL-1);欧前胡素处理后可以减弱MCL-1与促凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2相关K蛋白(Bak)的相互作用促使蛋白从细胞质易位到线粒体,从而活化Bax与Bak,诱导细胞凋亡。有其他研究者在HepG2细胞中的研究结果同样支持这种结论^[29-30];类似地,陈虹^[31]也发现欧前胡素对乳腺癌细胞MCF-7细胞具有显著抑制作用,并且成浓度依赖性,在MCF-7细胞中过表达MCL-1蛋白后,这种抑制作用会明显降低。这些结果进一步说明抑制MCL-1蛋白的表达

可能是欧前胡素诱导肿瘤细胞凋亡的机制之一,但他们之间的关系还需要更深入的研究来验证。

另外,欧前胡素还能够逆转多种肿瘤细胞对化疗药的耐药性。李志勇等^[32]发现欧前胡素能够部分逆转人卵巢癌耐紫杉醇细胞株A2780/Taxol细胞的耐药性,且其逆转机制可能是欧前胡素能降低药物转运泵P-gb蛋白的表达,将细胞内的化疗药物泵到细胞外,从而降低细胞内药物浓度有关。另外,在宫颈癌、骨肉瘤、肺癌等细胞中也发现欧前胡素能逆转细胞对顺铂、多柔比星等化疗药的耐药性,逆转机制主要包括抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞凋亡、干扰肿瘤细胞信号转导等^[33-35]。肿瘤细胞耐药性的机制复杂,欧前胡素逆转肿瘤细胞耐药性的机制值得进一步从多方面进行深入研究,这有利于保证化疗药的效果。

2.5 对心血管的作用 欧前胡素具有舒张血管的作用。NIE等^[36]利用白芷提取物对苯肾上腺素诱导的小鼠胸主动脉收缩的影响,发现提取物中欧前胡素和异欧前胡素的含量与血管舒张活性有关,且欧前胡素的血管舒张作用是异欧前胡素的4倍左右,其诱导的血管舒张至少部分由一氧化氮(NO)调节,与肾上腺素受体无关。HE等^[37]认为欧前胡素可能通过抑制电压依赖性钙通道和受体介导的Ca²⁺流入和Ca²⁺释放的机制来诱导血管舒张,钙激活钾通道的开放和5-羟色胺(5-HT)受体的竞争性拮抗也可能导致这种血管舒张作用。欧前胡素能够抑制心肌肥大。ZHANG等^[38]发现欧前胡素在体内体外都具有抑制心肌肥大的作用,并能以浓度依赖的方式降低血管紧张素预刺激的肌细胞的蛋白含量和细胞大小。ZHOU等^[39]发现欧前胡素衍生物OW1具有抗高血压和抑制血管及心血管重构的作用,可能降低高血压诱导的心血管疾病的风险,具有潜在的临床意义。

2.6 对神经系统的作用 欧前胡素对神经系统疾病的影响一直受到国内外专家学者的重视,其对阿尔茨海默病、帕金森氏病等神经退行性疾病及抑郁症、焦虑症等神经精神紊乱性疾病等都有一定的治疗作用^[40]。向绍通等^[41]发现欧前胡素可能通过抑制线粒体凋亡途径及其下游p53, Bcl-2, Bax蛋白的表达,进而减少海马组织神经元细胞氧化应激损伤,起到改善 β 淀粉样蛋白(A β)所致阿尔茨海默病(AD)大鼠的认知障碍和保护神经的作用。郑星星等^[42]研究结果表明欧前胡素可明显降低产前应激引起的SD大鼠子代抑郁样行为,其机制可能与升

高海马及前额叶皮层中5-HT浓度有关。CHOWDHURY等^[43]发现欧前胡素能改善成年雄性小鼠海马和皮层区域由脂多糖(LPS)诱导的记忆缺陷,他把这种作用部分归功于欧前胡素的抗炎作用和减少促炎细胞因子的能力。此外,欧前胡素在减轻氧化应激、提高脑源性神经营养因子(BDNF)水平,抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)方面也为治疗提供了优势。

2.7 与细胞色素P450相互作用 细胞色素P450(CYP450)是药物代谢过程中的关键酶,是造成药物-药物相互作用的重要原因。研究表明,欧前胡素及其异构体异欧前胡素对许多CYP450具有抑制作用,从而影响药物的代谢。蹇阳等^[44]在体外研究欧前胡素在人和大鼠肝微粒体的代谢稳定性和酶促动力学,并分析CYPP450酶的代谢表型,结果发现欧前胡素在肝微粒体中主要发生多个CYP酶介导的I相代谢,其中CYP3A4和CYP1A2的贡献率>20%。王笃军等^[45]通过给C57BL/6小鼠灌胃欧前胡素和异欧前胡素探究这两种药物对小鼠肝细胞色素P450表达的影响,发现欧前胡素是CYP1A2的诱导剂,而异欧前胡素是CYP2C和CYP2E1的诱导剂。刘志峰和李超的研究结果都认为欧前胡素及异欧前胡素能抑制CYP1A2和CYP2E1的活性^[46-47]。鉴于此,当欧前胡素与其他药物合用时,要关注其与CYP450的相互作用,必要时调整药物剂量,避免因酶抑制作用影响血液中药物的浓度变化,以达到合理用药的目的。

2.8 其他药理作用 欧前胡素可能对骨质疏松有一定的治疗作用。JIA等^[48]研究表明,欧前胡素可通过雌激素受体途径刺激成骨细胞Saos-2的活性;YAN^[49]发现欧前胡素能激活骨髓源性间充质干细胞中Akt/糖原合成酶激酶-3(GSK3 β)/ β 连环蛋白(β -catenin)信号通路来促进骨生成和抑制破骨细胞,并通过移除大鼠双侧卵巢建立骨质疏松模型,给予口服欧前胡素,发现欧前胡素能促进骨生成和抑制破骨细胞。谭亮等^[50]研究同样表明,欧前胡素通过提高自噬水平恢复内源性骨髓间充质干细胞成骨能力,治疗大鼠雌激素缺乏性骨质疏松。这些结果说明欧前胡素有望成为治疗骨质疏松症的潜在药物。

欧前胡素还可能对某些皮肤病有治疗作用。例如,欧前胡素可通过抑制人黑素瘤细胞A375细胞中酪氨酸酶活性或阻断黑素合成信号的传导,治疗或预防黄褐斑^[51]。欧前胡素可抑制胰岛素样生

长因子-1(IGF-1)诱导的Akt的磷酸化,并能显著下调脂质合成的两个重要转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)和胆固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)的水平,这些结果提示欧前胡素有降低油脂细胞皮脂生成的潜力,可用于痤疮的治疗^[52]。

欧前胡素还具有光敏作用。高晶^[53]的研究指出,欧前胡素在紫外光照下会与蛋白质发生反应,生成新物质,其光照引起蛋白质变性的可能机制是光照诱导欧前胡素活性增加使其与蛋白质中的酸性基团发生反应,导致蛋白质结构的改变,从而引起脱皮的现象,并证明羧基会参与欧前胡素的光敏反应。冯琳^[54]的研究进一步发现欧前胡素经紫外光照生成4-羟基-2,4-二烯-1戊酸,5-甲基-4-羟基二氢呋喃以及两者的二聚体水合物,欧前胡素C11烯键加成异戊烷衍生物及8-羟基-苯并吡喃-呋喃二聚体;欧前胡素和半胱氨酸在紫外光催化下生成新物质8-苯并 α -吡喃酮-2'-S-半胱氨酸乙基醚。

3 总结与展望

欧前胡素作为白芷等伞形科植物的重要活性成分,显示出了广泛的药理作用,主要包括抗炎、镇痛、抗过敏、抗菌、抗病毒、抗肿瘤及逆转肿瘤细胞耐药性、影响CYP450,治疗心血管及神经系统疾病等作用。除此之外,还具有治疗骨质疏松、皮肤病等药理作用。这些对欧前胡素的拓展延伸研究对于其临床开发前景具有宝贵的参考价值。

目前针对欧前胡素药理作用的报道日渐增多,也有许多关于应用欧前胡素治疗某些疾病的专利,主要集中在抗肿瘤、治疗心血管及神经系统疾病等方面。但大部分研究停留在药效层面或仅关注其对于一个或某几个信号通路的影响,尚缺乏全面深入的研究来明确其作用机制及多靶点之间的联系。笔者认为未来对欧前胡素的研究应注重整体观的研究思路,多运用大数据分析、基因、蛋白组学等技术全面系统地揭示其作用机制和有效靶点,相信这也是未来对欧前胡素研究的重点方向。另外,由于欧前胡素的水不溶性,对其结构的改造和修饰,增加其水溶性等方面也值得关注。

综上所述,欧前胡素具有广阔的研究空间,期待通过进一步挖掘其药理作用,明确其治疗相关疾病的关键作用靶点,为其早日实现临床应用提供坚实的理论依据。

[参考文献]

[1] 伍冠一,陈佳好,徐小丽,等. 欧前胡素的中药源与药

- 理作用研究进展[J], 中医药导报, 2017, 23(20): 58-60.
- [2] 梁明金, 杨广德, 贺浪冲. 白芷中欧前胡素的提取方法研究[J]. 中成药, 2000, 22(12): 829-831.
- [3] 郑翠英, 夏艳姣, 徐超群. 白芷中香豆素类成分的提取[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(6): 683-684.
- [4] 刘文, 韩笑, 王学勇. 超临界CO₂萃取白芷中欧前胡素的研究[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(2): 99-100.
- [5] 程果, 徐国兵. 香豆素类化合物的药理作用研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(6): 1288-1291.
- [6] 李斌, 黄智豪, 何庆瑜, 等. 欧前胡素在制备抑制食管癌肿瘤的药物中的应用[P]. 广东, CN108042526A. 2018/05/18.
- [7] 刘非燕, 郭添德, 罗可望, 等. 欧前胡素在制备抗肿瘤多药耐药性药物中的应用[P]. 浙江, CN101966177A. 2011/02/9.
- [8] 贺浪冲, 贺建宇, 赵洁, 等. 欧前胡素用于制备抗心脑血管疾病的药物用途[P]. 陕西, CN1973835. 2007/06/06.
- [9] 谭余庆. 欧前胡素或含有欧前胡素的组合物在缓解砒霜或其他砷剂毒性中的应用[P]. 北京, CN110123808A. 2019/08/16.
- [10] 林宏伟. 欧前胡素柔性脂质体表面荷电性及其经皮渗透性研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [11] 祝婧云, 汤涛, 廖正根, 等. 注射用欧前胡素脂微球处方前研究[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(4): 72-75.
- [12] 黄立敏, 李友佳, 侯亚静, 等. 欧前胡素衍生物的合成与血管舒张活性研究[J]. 西北药理学杂志, 2018, 33(1): 87-91.
- [13] 朱海, 孙旖, 夏振娜, 等. 欧前胡素急性毒性和安全药理学研究[J]. 药学实践杂志, 2013, 31(6): 428-431.
- [14] JEONG K T, LEE E, PARK N Y, et al. Imperatorin suppresses degranulation and eicosanoid generation in activated bone marrow-derived mast cells[J]. Biomol Ther, 2015, 23(5): 421-427.
- [15] WANG K S, LV Y, WANG Z, et al. Imperatorin efficiently blocks TNF- α -mediated activation of ROS/PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 37(6): 3397-3404.
- [16] ZHANG X X, LI W C, AIKEBAIER A, et al. Imperatorin possesses notable anti-inflammatory activity *in vitro* and *in vivo* through inhibition of the NF- κ B pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(6): 8619-8626.
- [17] 李燕, 赵雨喆, 王重阳, 等. 欧前胡素对哮喘气道慢性炎症及气道重塑的抑制作用[J]. 延边大学医学学报, 2018, 41(3): 161-164.
- [18] XIAN Z M, CHOI Y H, ZHENG M Y, et al. Imperatorin alleviates ROaS-mediated airway remodeling by targeting the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2020, 84: 1-13.
- [19] 王梦月, 贾敏如, 马逾英, 等. 白芷中四种线型呋喃香豆素类成分药理作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(3): 485-489.
- [20] CHEN X, SUN W, GIANARIS N G, et al. Furanocoumarins are a novel class of modulators for the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) channel[J]. J Biol Chem, 2014, 289(14): 9600-9610.
- [21] WIDELSKI J, POPOVA M, GRAIKOU K, et al. Coumarins from *Angelica lucida* L. -antibacterial activities[J]. Molecules, 2009, 14(8): 2729-2734.
- [22] ROSSELLI S, MAGGIO A, BELLONE G, et al. Antibacterial and Anticoagulant Activities of Coumarins Isolated from the Flowers of *Magydaris tomentosa*[J]. Planta Med, 2007, 73(2): 116-120.
- [23] SANCHO R, MÁRQUEZ N, GÓMEZ-GONZALO M, et al. Imperatorin inhibits HIV-1 replication through an Sp1-dependent pathway[J]. J Biol Chem, 2004, 279(36): 37349-37359.
- [24] LIN C L, HSIAO G, WANG C C, et al. Imperatorin exerts antiallergic effects in Th2-mediated allergic asthma via induction of IL-10-producing regulatory T cells by modulating the function of dendritic cells[J]. Pharmacol Res, 2016, 110: 111-121.
- [25] 咸哲民, 王重阳, 姜京植, 等. 欧前胡素对IgE介导的肥大细胞活化的影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(2): 126-131.
- [26] YI M Z, LU A X, SHEN J Z, et al. Imperatorin exhibits anticancer activities in human colon cancer cells via the caspase cascade[J]. Oncol Rep, 2016, 35(4): 1995-2002.
- [27] HONG J A, GONG W J, YI S, et al. Imperatorin shows selective antitumor effects in SGC-7901 human gastric adenocarcinoma cells by inducing apoptosis, cell cycle arrest and targeting PI3K/Akt/m-TOR signalling pathway[J]. J Buon, 2017, 22(6): 1471-1476.
- [28] 李华. 欧前胡素抑制人耐药性肝癌细胞增殖及其分子机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [29] LI X, LI Z X, JIANGUO S, et al. Imperatorin induces Mcl-1 degradation to cooperatively trigger Bax translocation and Bak activation to suppress drug-resistant human hepatoma[J]. Cancer Lett, 2014, 348(1/2): 146-155.

- [30] 俞方红,黄晓燕. 欧前胡素下调 Mcl-1 蛋白表达诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡实验研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(4): 334-336, 344.
- [31] 陈虹. 欧前胡素体外诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡[J]. 浙江实用医学, 2015, 20(3): 177-179.
- [32] 李志勇, 汤涛, 梁新丽, 等. 欧前胡素逆转 A2780/Taxol 多药耐药作用及其机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 31-34.
- [33] 郑颖, 姜凯. 欧前胡素增强多柔比星对 HeLa 细胞的抗肿瘤效应[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(9): 1578-1583.
- [34] CHOOCHUAY K, CHUNHACHA P, PONGRAKHANANON V, et al. Imperatorin sensitizes anoikis and inhibits anchorage-independent growth of lung cancer cells[J]. J Nat Med, 2013, 67(3): 599-606.
- [35] 黄志平, 邵立龙, 阮阳平. 欧前胡素对顺铂的骨肉瘤细胞抗肿瘤作用的增效作用[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(10): 1193-1197.
- [36] NIE H, MENG L Z, ZHOU J Y, et al. Imperatorin is responsible for the vasodilatation activity of angelica dahurica var. formosana regulated by nitric oxide in an endothelium-dependent manner[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(6): 442-447.
- [37] HE J Y, ZHANG W, HE L C, et al. Imperatorin induces vasodilatation possibly via inhibiting voltage dependent calcium channel and receptor-mediated Ca_2^+ influx and release[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 573(1/3): 170-175.
- [38] ZHANG Y, CAO Y J, ZHAN Y Z, et al. Furanocoumarins-imperatorin inhibits myocardial hypertrophy both *in vitro* and *in vivo*[J]. Fitoterapia, 81(8): 1188-1195.
- [39] ZHOU N, ZHU Y, ZHANG P, et al. Imperatorin derivative OW1 inhibits the upregulation of TGF- β and MMP-2 in renovascular hypertension-induced cardiac remodeling[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(5): 1748-1754.
- [40] 廖祥萍, 王怀伟, 刘南海, 等. 欧前胡素在中枢神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(1): 97-100.
- [41] 向绍通, 徐书雯, 肖豪, 等. 欧前胡素对 A β 所致 AD 大鼠模型的神经保护作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(7): 414-419.
- [42] 郑星星, 刘嘉辉, 刘明辉, 等. 欧前胡素抗抑郁作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 101-105.
- [43] CHOWDHURY A A, GAWALI N B, PRASHANT S, et al. Imperatorin ameliorates lipopolysaccharide induced memory deficit by mitigating proinflammatory cytokines, oxidative stress and modulating brain-derived neurotropic factor [J]. Cytokine, 2018, 110: 78-86.
- [44] 蹇阳, 陈琳, 原梅, 等. 欧前胡素肝微粒体代谢动力学和细胞色素 P450 代谢表型分析[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(8): 848-854.
- [45] 王笃军, 王硕, 严峰, 等. 欧前胡素和异欧前胡素对小鼠肝 CYP450 的影响[J]. 中成药, 2017, 39(1): 14-20.
- [46] 刘志锋. 香豆素类化合物对人体 CYP 酶活性的影响[D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [47] 李超. 五种 6,7-呋喃香豆素对大鼠肝微粒体细胞色素 P4501A2 和 2E1 活性的影响[D]. 泰安: 泰山医学院, 2009.
- [48] JIA M, LI Y, XIN H L, et al. Estrogenic activity of osthole and imperatorin in MCF-7 cells and their osteoblastic effects in Saos-2 cells [J]. Chin J Nat Medicines, 2016, 14(6): 413-420.
- [49] YAN D Y, TANG J H, CHEN L, et al. Imperatorin promotes osteogenesis and suppresses osteoclast by activating Akt/GSK3 β/β -catenin pathways[J]. J Cell Mol Med, 2019, 24(3): 2330-2341.
- [50] 谭亮, 王小娇, 肖炜. 欧前胡素通过提高自噬水平缓解大鼠雌激素缺乏性骨质疏松[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1542-1547.
- [51] 吴迪, 祁永华, 李艳薇, 等. 欧前胡素治疗黄褐斑作用机理研究[J]. 中国现代中药, 2016, 18(8): 985-989.
- [52] HWANG Y L, MYUNG I M, LEE M H, et al. Inhibitory effect of imperatorin on insulin-like growth factor-1-induced sebum production in human sebocytes cultured *in vitro*[J]. Life Sci, 2016, 144: 49-53.
- [53] 高晶. 白芷中香豆素类有效成分的提取精制及光敏作用研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2007.
- [54] 冯琳. 欧前胡素与氨基酸的光催化反应及动力学分析[D]. 重庆: 重庆大学, 2015.

[责任编辑 孙丛丛]