

• 实验研究 •

芍药苷调节皮肤成纤维细胞来源外泌体 *miR-181a-5p* 对中波紫外线诱导的角质形成细胞 HaCaT 光老化的影响

廖 双, 黄 燕*, 杨艳清, 刘 艳

武汉市第三医院 整形外科, 湖北 武汉 430074

摘要: 目的 探讨芍药苷通过调节成纤维细胞 (HSF) 来源外泌体 (Exo) 微小 RNA-181a-5p (*miR-181a-5p*) 对中波紫外线 (UVB) 诱导的角质形成细胞 HaCaT 光老化的影响。方法 以 HaCaT 细胞为研究对象, 将其分为对照组、模型组、芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组、过表达阴性对照 (OE-NC) 组、OE-*miR-181a-5p* 组。qRT-PCR 法检测 *miR-181a-5p* mRNA 表达; MTT 检测 HaCaT 细胞增殖情况; β -半乳糖苷酶 (SA- β -Gal) 染色法检测 HaCaT 细胞衰老情况; 流式细胞仪检测 HaCaT 细胞凋亡率; DCFH-DA 探针检测 HaCaT 细胞中活性氧 (ROS) 水平; ELISA 检测 HaCaT 细胞中超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达; Western blotting 检测 HaCaT 细胞中 p16、p21、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因 (COL1A1)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 蛋白表达情况。结果 与模型组比较, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组增殖率、SOD、COL1A1 含量显著升高, 衰老细胞比例、凋亡率、ROS 荧光强度, MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量, p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量, *miR-181a-5p* 表达量显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组增殖率、SOD、COL1A1 含量显著升高, 衰老细胞比例、凋亡率、ROS 荧光强度, MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量, p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量, *miR-181a-5p* 表达量显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组比较, OE-*miR-181a-5p* 组增殖率、SOD、COL1A1 含量显著降低, 衰老细胞比例、凋亡率、ROS 荧光强度, MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量, p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量, *miR-181a-5p* 表达量显著升高 ($P < 0.05$)。结论 芍药苷通过调节 HSF 细胞来源 Exo *miR-181a-5p* 抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光老化。

关键词: 芍药苷; 皮肤成纤维细胞; 外泌体; 微小 RNA-181a-5p; 中波紫外线; 角质形成细胞; 光老化

中图分类号: R287.6 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2026)06 - 1529 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.001

Paeoniflorin regulates *miR-181a-5p* derived from skin fibroblast-derived exosomes on the photoaging of keratinocytes HaCaT induced by medium-wave ultraviolet radiation

LIAO Shuang, HUANG Yan, YANG Yanqing, LIU Yan

Plastic Surgery, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430074, China

Abstract: Objective To investigate the effect of paeoniflorin on the photoaging of keratinocytes induced by UVB through regulating *miR-181a-5p* in exosome (Exo) derived from human skin fibroblasts (HSF). **Methods** Using HaCaT cells as the research object, divided into the control group, model group, paeoniflorin group, HSF-Exo group, paeoniflorin + HSF-Exo group, OE-NC group, and OE-*miR-181a-5p* group. The expression of *miR-181a-5p* mRNA was detected by qRT-PCR. The proliferation of HaCaT cells was examined by MTT assay. SA- β -Gal staining method was implemented to detect the senescence of HaCaT cells. Flow cytometer was used to detect the apoptosis of HaCaT cells. DCFH-DA probe was used to detect the level of ROS in HaCaT cells. ELISA was employed to measure the content of SOD, MDA, IL-6, IL-1 β and TNF- α in HaCaT cells. Western blotting was implemented to detect the protein

收稿日期: 2026-03-31

基金项目: 武汉市医学科科研项目立项 (WX20Q03)

作者简介: 廖 双, 女, 本科, 研究方向为面部抗衰与年轻化。E-mail: pfbpj@163.com

*通信作者: 黄 燕, 女, 硕士, 研究方向为面部抗衰与年轻化, 眼鼻美容整形与修复、瘢痕整形及修复重建。E-mail: jmibb1@163.com

expressions of p16, p21, COL1A1 and MMP-1 in HaCaT cells. **Results** Compared with model group, growth rate, content of SOD and COL1A1 in the paeoniflorin group, HSF-Exo group, paeoniflorin + HSF-Exo group were increased, while the proportion of senescent cells, apoptosis rate, ROS fluorescence intensity, content of MDA, IL-6, IL-1 β , TNF- α , the protein expression of p16, p21, MMP-1, and *miR-181a-5p* expression were decreased ($P < 0.05$). Compared with paeoniflorin group and HSF-Exo group, growth rate, content of SOD and COL1A1 in the paeoniflorin + HSF-Exo group were increased, while the proportion of senescent cells, apoptosis rate, ROS fluorescence intensity, content of MDA, IL-6, IL-1 β , TNF- α , the protein expression of p16, p21, MMP-1, and *miR-181a-5p* expression were decreased ($P < 0.05$). Compared with paeoniflorin + HSF-Exo group and OE-NC group, growth rate, content of SOD and COL1A1 in the OE-*miR-181a-5p* group were decreased, while the proportion of senescent cells, apoptosis rate, ROS fluorescence intensity, content of MDA, IL-6, IL-1 β , TNF- α , the protein expression of p16, p21, MMP-1, and *miR-181a-5p* expression were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Paeoniflorin inhibits UVB-induced photoaging of keratinocytes by regulating HSF-derived Exo *miR-181a-5p*.

Key words: paeoniflorin; skin fibroblasts; exosomes; microRNA-181a-5p; medium-wave ultraviolet; keratinocytes; photoaging

皮肤是人体最大的器官，光老化是导致皮肤老化损伤的最关键因素，中波紫外线（UVB）对皮肤造成显著的生物损伤，严重影响表皮的生长发育，并导致皮肤过早老化^[1-2]。皮肤由表皮层和真皮层构成，角质形成细胞作为表皮层的主要细胞，是 UVB 辐射的主要靶标，其功能受损直接影响皮肤屏障功能；而真皮层中的成纤维细胞（HSF）则是维持皮肤弹性和紧致度的关键，负责合成胶原蛋白、弹性纤维等细胞外基质（ECM），真皮-表皮细胞间的信号交互紊乱，是 UVB 诱导皮肤整体光老化的重要核心机制，并非单一细胞损伤即可介导光老化进程^[3]。外泌体（Exo）是由活细胞分泌的纳米级细胞外囊泡，可以传递功能性物质，如生物活性蛋白质、信使核糖核酸（mRNA）和微小 RNA，这些物质能够调节目标细胞的细胞反应并调控生物过程，在皮肤光老化过程中发挥重要作用^[4]。研究表明，*miR-181a-5p* 在哈钦森-吉尔福德早衰综合征成纤维细胞和小鼠中高表达，抑制 *miR-181a-5p* 可以促进成纤维细胞增殖，减轻细胞衰老^[5]。鉴于真皮 HSF 细胞与表皮角质形成细胞在皮肤光老化中存在密切的旁分泌信号传导，且外泌体是重要载体，推测 HSF 细胞来源外泌体中的 *miR-181a-5p* 可能被传递至人永生化角质形成细胞（HaCaT）并影响其光老化进程。

芍药苷作为从芍药属植物根茎中提取的主要水溶性单萜苷，具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、抗血小板聚集、抗线粒体功能障碍、抗过敏等多重药理活性^[6-7]。相关研究显示，芍药苷可以抑制长波紫外线（UVA）诱导的 HSF 细胞凋亡^[8]。本研究探讨芍药苷对 UVB 诱导的角质形成细胞光老化的影响及其作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂及仪器

HSF、HaCaT 细胞（货号 PT-H1278、PT-H1181，上海匹拓生物公司）；芍药苷（质量分数 $\geq 98\%$ ，货号 FT-RS10386，海梵态生物公司）；过表达（OE）-*miR-181a-5p*（货号 CMR0124，广州威佳公司）；超氧化物歧化酶（SOD）、丙二醛（MDA）、白细胞介素（IL）-6、IL-1 β 、肿瘤细胞坏死因子- α （TNF- α ）ELISA 试剂盒（货号 jlc-A7268、JLC-G2740、JLC-R13423、JLC-R12917、JLC21233，江西江蓝纯生物公司）； β -肌动蛋白（ β -actin）、p16、p21、I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链基因（COL1A1）、基质金属蛋白酶-1（MMP-1）、辣根过氧化物酶（HRP）（货号 ab8227、ab151303、ab109199、ab260043、ab137332、ab97051，英国 Abcam 公司）， β -半乳糖苷酶（SA- β -Gal）染色试剂盒（货号 40754ES60，上海翌圣生物公司）。On-chip Droplet Selector 流式细胞仪（上海亚速旺商贸公司）；MET400 倒置显微镜（广州市巨璟仪器公司）。

1.2 方法

1.2.1 HSF 来源 Exo 的提取与鉴定 HSF 和 HaCaT 细胞使用 DMEM 高糖培养基（含 10% 胎牛血清、1% 青-链霉素双抗），在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 的恒温培养箱中培养。

收集 HSF 细胞培养基，依次通过 300、2 000、10 000 $\times g$ 梯度离心去除细胞、细胞碎片及凋亡小体等杂质，再经 120 000 $\times g$ 超速离心沉淀外泌体，并用预冷的无菌 PBS 重悬沉淀以获得高纯度 HSF 来源 Exo。通过透射电子显微镜观察其典型的茶托状双层脂质膜囊泡形态，利用纳米颗粒跟踪分析仪检测其 30~150 nm 的特征性粒径分布范围，进一步透射电镜观察下，从 HSF 中分离的颗粒物表现为

典型的双层膜囊泡结构,其直径在 50~100 nm,即为 HSF-Exo,质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,见图 1。

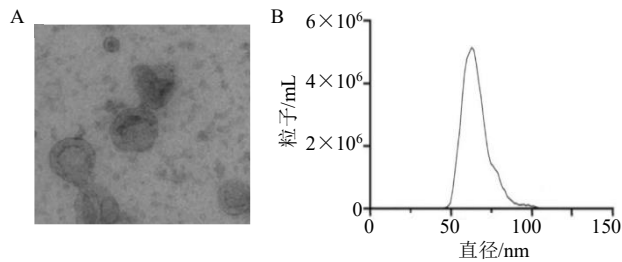


图 1 透射电镜观察 Exo 形态 (A)、纳米颗粒跟踪分析仪测定 Exo 直径 (B)

Fig. 1 Transmission electron microscopy was used to observe the morphological characteristics of Exo (A), and nanoparticle tracking analyzer was employed to measure the diameter of Exo (B)

1.2.2 细胞分组 以 HaCaT 细胞为研究对象,将其分为对照组 (正常培养)、模型组 (用 40 mJ/cm^2 剂量 UVB 照射 40 s^[9])、芍药苷组 (30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷诱导^[10]+UVB 照射)、HSF-Exo 组 (HSF-Exo+UVB 照射)、芍药苷+HSF-Exo 组 (30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷诱导+HSF-Exo+UVB 照射)、过表达阴性对照 (OE-NC)组 (30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷诱导+转染 OE-NC HSF-Exo+UVB 照射)、OE-*miR-181a-5p* 组 (30 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 芍药苷诱导+转染 OE-*miR-181a-5p* HSF-Exo+UVB 照射)。其中 OE-NC 组、OE-*miR-181a-5p* 组在转染 HSF 后进行 Exo 提取, qRT-PCR 验证转染后 *miR-181a-5p* 表达上调 >3 倍,转染效率 >80%。

1.2.3 qRT-PCR 法检测 *miR-181a-5p* mRNA 使用 TRIzol 试剂提取 HaCaT 细胞总 RNA,对 1 μg 纯化后 RNA 进行反转录合成 cDNA,程序设定: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min,随后进行 40 个循环: 95 $^{\circ}\text{C}$ 、10 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s 进行 qRT-PCR,根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 方法计算基因表达。引物序列: *miR-181a-5p* 上游引物: 5'-ACACTCCAGCTGGGAACATTCAACGCTGTCG-3',下游引物: 5'-GGTGTCGTGGAGTCGGCAATTCAGTTGAG-3'; U6 上游引物: 5'-CAAATTCGTGAAGCGTTCATA-3',下游引物: 5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATTC-3'。

1.2.4 MTT 检测 HaCaT 细胞增殖 将 HaCaT 细胞接种于 96 孔板 (每孔 0.5×10^5 个细胞, 100 μL 培养基) 培养 24 h,将培养基更换为含 MTT (0.5 mg/mL) 的新鲜培养基孵育 4 h,孵育结束后移除上清液,每孔加入 DMSO 溶解甲瓚晶体,使用酶标仪

在 540 nm 波长处测定吸光度 (A) 值,计算细胞的增殖率。

$$\text{增殖率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

1.2.5 SA- β -Gal 染色法检测 HaCaT 细胞衰老 将 1×10^5 个 HaCaT 细胞置于 6 孔板上孵育 24 h,4% 多聚甲醛室温固定 30 min,加入 SA- β -Gal 染液孵育过夜,在显微镜下观察 SA- β -Gal 染色阳性,呈蓝绿色的细胞为衰老细胞,计算衰老细胞比例 (衰老阳性细胞数/总细胞数)。

1.2.6 流式细胞仪检测 HaCaT 细胞凋亡 收集 HaCaT 细胞,加入 500 μL 结合液重悬,依次加入 10 μL FITC Annexin V 和 5 μL PI 溶液黑暗孵育 45 min,在流式细胞仪中进行检测,计算细胞凋亡率 (早期凋亡率+晚期凋亡率)。

1.2.7 DCFH-DA 探针检测 HaCaT 细胞中活性氧 (ROS) 的水平 将 5×10^4 个 HaCaT 细胞接种于 96 孔板中培养 24 h,弃培养基后再加入 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ DCFH-DA 荧光染色孵育 30 min,在显微镜下进行观察。

1.2.8 ELISA 检测 HaCaT 细胞中 SOD、MDA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量 收集 HaCaT 细胞以 3 500 r/min 离心 30 min,收集上清,分别采用相应 ELISA 试剂盒加样 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min,加显色剂避光孵育 10 min,终止反应后在酶标仪进行检测。

1.2.9 Western blotting 法检测 HaCaT 细胞中 p16、p21、COL1A1、MMP-1 蛋白表达 使用 RIPA 裂解液提取 HaCaT 细胞蛋白,并采用 Bradford 试剂测定蛋白质浓度,取 15 μg 蛋白样品在 10% SDS-PAGE 凝胶上进行电泳分离,并转移至 PVDF 膜上,用含 0.1% 聚山梨酯 20 的 Tris 缓冲盐水中配制的 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下与 β -actin (1:1 000)、p16 (1:500)、p21 (1:1 000)、COL1A1 (1:1 000)、MMP-1 (1:500) 一抗孵育过夜,洗涤后将膜与二抗 (1:2 000) 孵育,使用 ECL 试剂盒进行可视化,通过成像系统显影,采用 Image J 软件进行分析。

1.3 统计分析

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析用于多组间比较,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。

2 结果

2.1 各组 HaCaT 细胞对 *miR-181a-5p* 表达比较

与模型组相比,芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药

昔+HSF-Exo 组 *miR-181a-5p* 表达显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组相比, 芍药苷+HSF-Exo 组 *miR-181a-5p* 表达显著降低 ($P < 0.05$); 与芍

药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组相比, OE-*miR-181a-5p* 组的 *miR-181a-5p* 表达显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组 HaCaT 细胞中 *miR-181a-5p* 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Comparison of *miR-181a-5p* expression in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	<i>miR-181a-5p</i> 表达
对照	—	1.00 ± 0.01
模型	—	5.32 ± 0.58*
芍药苷	30 μmol·L ⁻¹	3.16 ± 0.43 [#]
HSF-Exo	100 μg·mL ⁻¹	3.21 ± 0.41 [#]
芍药苷+HSF-Exo	30 μmol·L ⁻¹ +100 μg·mL ⁻¹	1.93 ± 0.24 ^{#&@}
OE-NC	30 μmol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μg·mL ⁻¹ OE-NC HSF-Exo	1.96 ± 0.25
OE- <i>miR-181a-5p</i>	30 μmol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μg·mL ⁻¹ OE- <i>miR-181a-5p</i> HSF-Exo	4.08 ± 0.53 ^{^▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: [&] $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: [@] $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: [^] $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; [@] $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; [^] $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; [▲] $P < 0.05$ vs OE-NC group.

2.2 各组 HaCaT 细胞增殖比较

与模型组相比, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组增殖率均显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组增殖率显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组比较, OE-*miR-181a-5p* 组增殖率显著降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 各组 HaCaT 细胞衰老比较

与模型组相比, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组的衰老细胞比例均显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组相比, 芍药苷+HSF-

Exo 组的衰老细胞比例显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组相比, OE-*miR-181a-5p* 组的衰老细胞比例显著升高 ($P < 0.05$), 见图 2、表 3。

2.4 各组 HaCaT 细胞凋亡比较

与模型组比较, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组凋亡率显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组凋亡率显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组比较, OE-*miR-181a-5p* 组凋亡率显著升高 ($P < 0.05$)。见图 3、表 4。

表 2 各组 HaCaT 细胞中增殖率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Comparison of proliferation rates in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	增殖率/%
对照	—	100.00 ± 0.00
模型	—	30.11 ± 5.29*
芍药苷	30 μmol·L ⁻¹	61.29 ± 7.64 [#]
HSF-Exo	100 μg·mL ⁻¹	63.44 ± 7.89 [#]
芍药苷+HSF-Exo	30 μmol·L ⁻¹ +100 μg·mL ⁻¹	88.17 ± 9.34 ^{#&@}
OE-NC	30 μmol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μg·mL ⁻¹ OE-NC HSF-Exo	90.32 ± 9.87
OE- <i>miR-181a-5p</i>	30 μmol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μg·mL ⁻¹ OE- <i>miR-181a-5p</i> HSF-Exo	46.24 ± 6.43 ^{^▲}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: [&] $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: [@] $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: [^] $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: [▲] $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [&] $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; [@] $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; [^] $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; [▲] $P < 0.05$ vs OE-NC group.

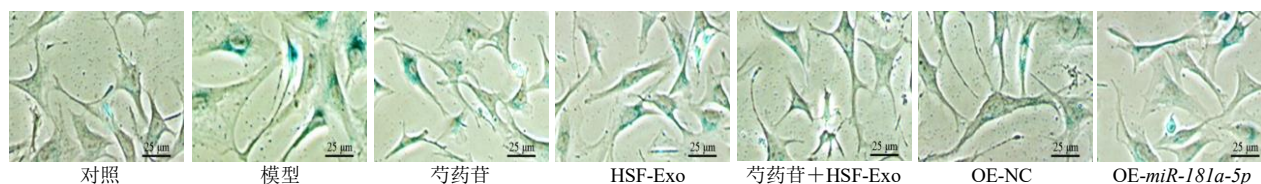


图 2 SA-β-Gal 染色法检测 HaCaT 细胞衰老情况 (×400)

Fig. 2 Detection of cell senescence in HaCaT cells using SA-β-Gal staining method (×400)

表 3 各组 HaCaT 细胞衰老细胞比例比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Comparison of the proportion of senescent cells in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	衰老细胞比例/%
对照	—	3.81 ± 0.89
模型	—	56.34 ± 5.92*
芍药苷	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	38.52 ± 4.18#
HSF-Exo	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	37.96 ± 4.08#
芍药苷+HSF-Exo	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	19.49 ± 3.21#&@
OE-NC	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-NC HSF-Exo	18.75 ± 3.16
OE-miR-181a-5p	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-miR-181a-5p HSF-Exo	41.07 ± 4.76 [^] ▲

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: & $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: @ $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: [^] $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; @ $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; [^] $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; ▲ $P < 0.05$ vs OE-NC group.

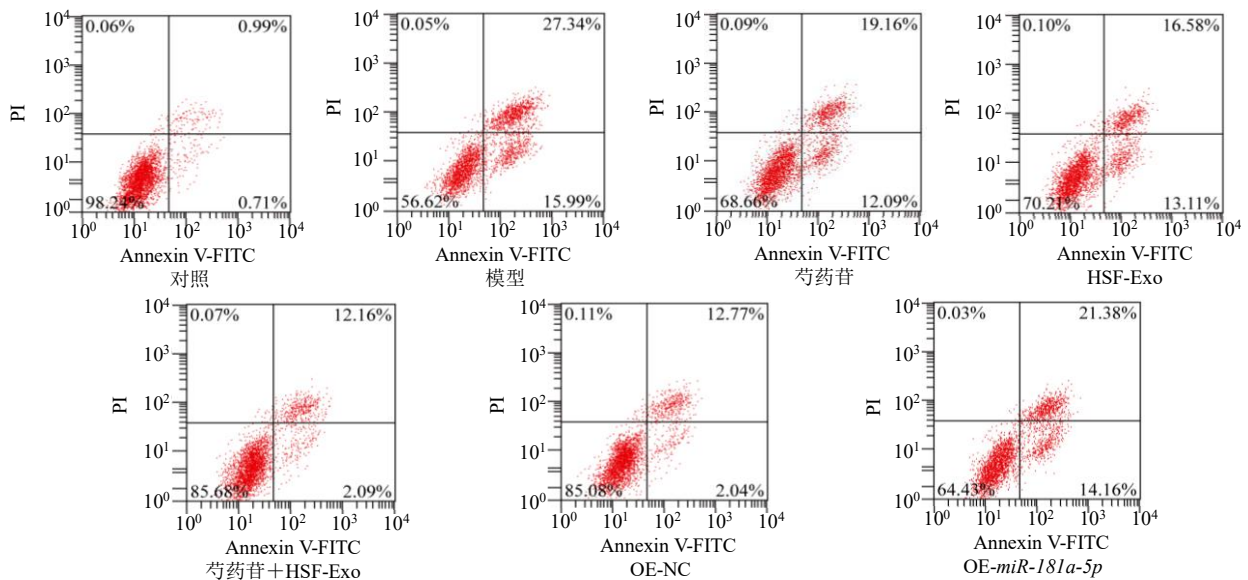


图 3 流式细胞仪检测 HaCaT 细胞凋亡

Fig. 3 Flow cytometry detection of apoptosis in HaCaT cells

表 4 各组 HaCaT 细胞凋亡率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Comparison of apoptosis rates of HaCaT cells in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	凋亡率/%
对照	—	1.69 ± 0.43
模型	—	42.37 ± 4.75*
芍药苷	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	31.05 ± 3.83#
HSF-Exo	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	30.86 ± 3.62#
芍药苷+HSF-Exo	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	14.27 ± 2.49#&@
OE-NC	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-NC HSF-Exo	14.59 ± 2.54
OE-miR-181a-5p	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-miR-181a-5p HSF-Exo	35.43 ± 4.34 [^] ▲

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: & $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: @ $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: [^] $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: ▲ $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; @ $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; [^] $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; ▲ $P < 0.05$ vs OE-NC group.

2.5 各组 HaCaT 细胞氧化应激比较

与模型组比较, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组 ROS 荧光强度、MDA 含量显著降低, SOD 显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组 ROS 荧光强度、MDA 含量显著降低, SOD 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组相比, OE-miR-181a-5p 组 ROS 荧光强度、MDA 含量显著升高, SOD 显著降低 ($P < 0.05$)。见图 4、表 5。

2.6 各组 HaCaT 细胞 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达的影响

与模型组比较, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量均显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组比较, OE-miR-181a-5p 组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量显著升高 ($P < 0.05$), 见表 6。

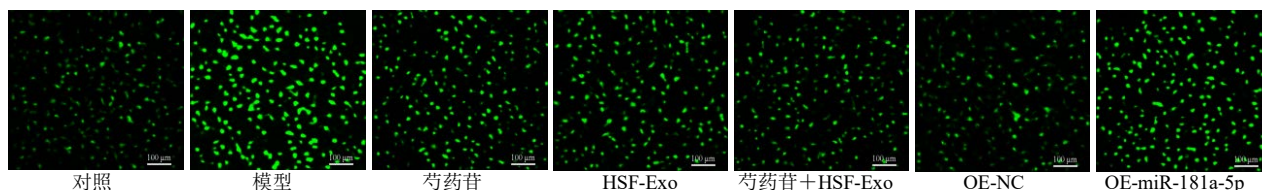


图 4 DCFH-DA 探针检测 HaCaT 细胞中 ROS 水平 ($\times 100$)

Fig. 4 Level of reactive oxygen species (ROS) in HaCaT cells detected by DCFH-DA probe ($\times 100$)

表 5 各组 HaCaT 细胞 ROS 荧光强度、SOD、MDA 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Comparison of ROS fluorescence intensity, SOD and MDA in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	ROS 荧光强度/RFU	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照	—	93.24 ± 24.72	135.46 ± 14.91	34.73 ± 4.24
模型	—	339.87 ± 34.29*	42.37 ± 7.38*	88.56 ± 8.94*
芍药苷	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	256.29 ± 30.54#	83.59 ± 10.15#	64.29 ± 6.53#
HSF-Exo	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	249.61 ± 29.93#	84.15 ± 10.49#	63.85 ± 6.14#
芍药苷+HSF-Exo	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	153.20 ± 27.32#&@	119.68 ± 12.56#&@	42.19 ± 5.39#&@
OE-NC	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-NC	152.93 ± 26.87	120.03 ± 12.87	41.89 ± 5.08
OE-miR-181a-5p	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-miR-181a-5p	298.76 ± 32.64 [^] \blacktriangle	68.71 ± 8.16 [^] \blacktriangle	73.08 ± 7.86 [^] \blacktriangle

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: & $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: @ $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: ^ $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; @ $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; ^ $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs OE-NC group.

表 6 各组 HaCaT 细胞中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Comparison of expression levels of IL-6, IL-1 β , and TNF- α in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	浓度	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	IL-1 β /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	9.86 ± 1.46	53.94 ± 8.12	24.39 ± 2.85
模型	—	31.06 ± 3.93*	138.27 ± 14.86*	62.51 ± 6.47*
芍药苷	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	23.82 ± 2.87#	97.64 ± 11.62#	44.25 ± 4.76#
HSF-Exo	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	22.76 ± 2.65#	98.13 ± 11.35#	43.87 ± 4.63#
芍药苷+HSF-Exo	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ +100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	14.25 ± 1.98#&@	73.58 ± 9.86#&@	29.63 ± 3.84#&@
OE-NC	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-NC	13.94 ± 1.73	74.26 ± 9.93	30.18 ± 3.71
OE-miR-181a-5p	30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 芍药苷+100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ OE-miR-181a-5p	28.36 ± 3.45 [^] \blacktriangle	114.51 ± 13.21 [^] \blacktriangle	51.26 ± 5.83 [^] \blacktriangle

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: & $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: @ $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: ^ $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: $\blacktriangle P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; @ $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; ^ $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs OE-NC group.

2.7 各组 HaCaT 细胞中 p16、p21、COL1A1、MMP-1 蛋白表达比较

与模型组比较, 芍药苷组、HSF-Exo 组、芍药苷+HSF-Exo 组 p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量均显著降低, COL1A1 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷组、HSF-Exo 组比较, 芍药苷+HSF-Exo 组 p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量显著降低, COL1A1 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.05$); 与芍药苷+HSF-Exo 组、OE-NC 组比较, OE-*miR-181a-5p* 组 p16、p21、MMP-1 蛋白相对表达量显著升高, COL1A1 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$), 见图 5、表 7。

3 讨论

皮肤作为保护身体免受外来因素侵害的第一道防线, 不断接触有毒化学物质、传染性病原体 and 紫外线辐射^[1]。反复暴露于太阳 UV, 特别是 UVB,

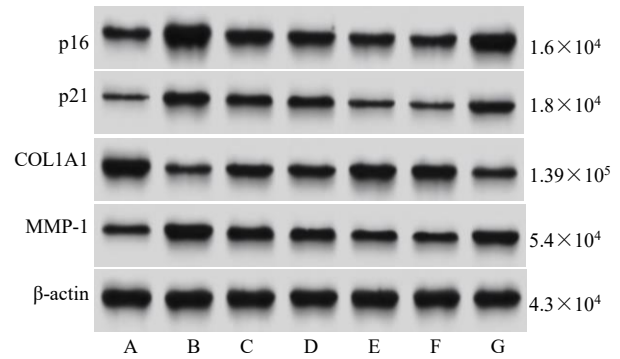


图 5 Western blotting 检测蛋白 HaCaT 细胞中 p16、p21、COL1A1、MMP-1 表达
A-对照, B-模型, C-芍药苷, D-HSF-Exo, E-芍药苷+HSF-Exo, F-OE-NC, G-OE-*miR-181a-5p*。
A-control, B-model, C-paeoniflorin, D-HSF-Exo, F-paeoniflorin + HSF-Exo, F-OE-NC group, G-OE-*miR-181a-5p*.

图 5 Western blotting 检测蛋白 HaCaT 细胞中 p16、p21、COL1A1、MMP-1 表达

Fig. 5 Expressions of p16, p21, COL1A1 and MMP-1 in HaCaT cells detected by Western blotting

表 7 各组 HaCaT 细胞中 p16、p21、COL1A1、MMP-1 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Table 7 Comparison of the relative expression levels of p16, p21, COL1A1, and MMP-1 proteins in each group of HaCaT cells ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别	浓度	蛋白相对表达量			
		p16/ β -actin	p21/ β -actin	COL1A1/ β -actin	MMP-1/ β -actin
对照	—	0.45 \pm 0.11	0.18 \pm 0.05	1.08 \pm 0.19	0.31 \pm 0.09
模型	—	1.32 \pm 0.18*	0.76 \pm 0.12*	0.37 \pm 0.11*	0.98 \pm 0.17*
芍药苷	30 μ mol·L ⁻¹	0.92 \pm 0.16 [#]	0.57 \pm 0.09 [#]	0.62 \pm 0.13 [#]	0.74 \pm 0.14 [#]
HSF-Exo	100 μ g·mL ⁻¹	0.89 \pm 0.15 [#]	0.54 \pm 0.08 [#]	0.67 \pm 0.14 [#]	0.71 \pm 0.13 [#]
芍药苷+HSF-Exo	30 μ mol·L ⁻¹ +100 μ g·mL ⁻¹	0.61 \pm 0.13 ^{#&@}	0.25 \pm 0.06 ^{#&@}	0.93 \pm 0.18 ^{#&@}	0.42 \pm 0.11 ^{#&@}
OE-NC	30 μ mol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μ g·mL ⁻¹ OE-NC	0.58 \pm 0.12	0.23 \pm 0.06	0.89 \pm 0.17	0.38 \pm 0.10
OE- <i>miR-181a-5p</i>	30 μ mol·L ⁻¹ 芍药苷+100 μ g·mL ⁻¹ OE- <i>miR-181a-5p</i>	1.17 \pm 0.17 [^] Δ	0.63 \pm 0.11 [^] Δ	0.44 \pm 0.12 [^] Δ	0.84 \pm 0.16 [^] Δ

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与芍药苷组比较: & $P < 0.05$; 与 HSF-Exo 组比较: @ $P < 0.05$; 与芍药苷+HSF-Exo 组比较: ^ $P < 0.05$; 与 OE-NC 组比较: $\Delta P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs paeoniflorin group; @ $P < 0.05$ vs HSF-Exo group; ^ $P < 0.05$ vs paeoniflorin + HSF-Exo group; $\Delta P < 0.05$ vs OE-NC group.

是外源性皮肤老化的主要原因, 出现皮肤灼热、发红、肿胀、水泡和皮肤表层剥落等急性症状, 随着时间的推移, 皮肤会失去弹性, 变得粗糙, 并表现出松弛和皱纹, 在更严重的病例中, 可能会出现各种临床疾病^[1]。因此, 探讨光老化的分子机制具有重要意义。

长期暴露在 UVB 下会产生大量 ROS, 引发氧化应激, 氧化应激会消耗细胞的抗氧化能力, 使 SOD 活性下降, 并导致脂质过氧化终产物 MDA 含量增加, 进一步破坏细胞膜完整性, 并加剧氧化损伤^[12]。UVB 诱导的氧化损伤可激活炎症信号通路, 促进促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等的分泌,

加重局部炎症浸润, 破坏皮肤微环境稳态^[13]。同时, UVB 可通过直接损伤 DNA, 上调细胞周期抑制蛋白 p16 和 p21 的表达, 促使细胞周期阻滞, 导致衰老细胞比例和凋亡率显著升高; 此外 UVB 诱导的 ROS 和炎症因子可上调 MMP-1 的表达, MMP-1 作为胶原酶, 能特异性降解真皮核心成分 COL1A1, 导致 COL1A1 表达下降及胶原纤维碎片化, 皮肤因此失去弹性、产生皱纹^[14]。本研究发现在 UVB 诱导的角质形成细胞老化中, 出现明显的氧化应激 (ROS、MDA 升高, SOD 降低) 和炎症反应 (IL-6、IL-1 β 、TNF- α 高表达), 引起光老化相关蛋白 p16、p21、MMP-1 表达升高, COL1A1 表达降低, 指示

细胞衰老和凋亡显著上升, 增殖能力下降, 提示 UVB 诱导角质形成细胞氧化应激, 进一步激活炎症反应, 引起细胞衰老和凋亡, 是光老化的重要原因。

Exo 已成为促进复杂异质性细胞间通讯的关键调控因子, 通过调控受体细胞的信号传导、基因表达和代谢, 重编程其细胞行为, 所有细胞均组成性释放 Exo, 且在激活状态下其分泌会增强。Exo 可以反映并传递亲本细胞的生理状态, 除了作为生物标志物, 还可作为组织修复的内源性介质, 并具有治疗潜力^[15]。HSF 细胞是源自间充质干细胞的皮肤细胞的主要成分, 在 ECM 重塑过程中发挥着关键作用, 并为皮肤提供结构完整性和弹性, 在皮肤老化的过程中, HSF 细胞增殖会减少, 胶原蛋白的生成量降低, 而 MMPs 的含量增加, 从而导致 ECM 降解, 这些过程最终会导致皮肤结构完整性和弹性的丧失以及皱纹的形成^[16]。相关研究显示, HSF-Exo 可以抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的分泌和 MMP-1 的表达, 上调 COL1A1 可以改善 UV 诱导裸鼠光老化皮肤皱纹^[17]。与前人研究一致, 本研究发现 HSF-Exo 可以抑制炎症反应、氧化应激、光老化相关蛋白表达, 进而抑制 UVB 诱导的角质形成细胞增殖, 促进细胞衰老和凋亡, 提示 HSF-Exo 对 UVB 诱导的角质形成细胞光老化具有良好的治疗作用。

miRNA 由内源性基因编码, 参与调控转录后基因表达, 调控细胞生长、分化、发育和凋亡等多种细胞活性, 在皮肤光老化过程中发挥重要作用^[18]。miRNA 表达谱分析显示源自 UVB 照射 HSF 细胞的 Exo 中调控异常的 miRNA 数量^[16]。Li 等^[19]发现, 衰老内皮来源的 Exo miR-767 通过抑制 TAB1 加速 HSF 衰老。严婷婷等^[20]发现, 骨髓间充质干细胞来源的 Exo miR-29a-3p 减轻 UV 照射诱导的 HSF 细胞光老化。提示细胞 Exo 通过调控 miRNA 可以调控 HSF 细胞光老化。而 miR-181a-5p 在 HSF 衰老模型中高表达, 抑制 miR-181a-5p 可进而抑制 HSF 细胞衰老与焦亡^[21]。提示 miR-181a-5p 过表达可以抑制 HSF-Exo 诱导的 UVB 诱导的角质形成细胞光老化, 可能作为光老化的潜在治疗靶点。

芍药苷是传统中草药中的主要生物活性化合物, 可以抑制多种皮肤相关疾病^[22]。Andoh 等^[23]发现, 重复局部使用芍药苷通过促进成纤维细胞增殖来减轻术后疼痛并加速伤口愈合。Lu 等^[24]发现, 芍药苷通过调控 Nr2f2/HO-1/NQO1 信号通路, 减低

ROS、MDA 的表达, 上调 SOD, 促进 UVB 诱导的 HSF 增殖, 抑制细胞凋亡。以上研究表明芍药苷可能通过抑制氧化应激, 促进成纤维细胞增殖。本研究发现芍药苷给药可以抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光老化, 提示芍药苷可能作为皮肤光老化的潜在治疗药物。进一步研究芍药苷和 HSF-Exo 共同处理抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光老化的效能更好, 而芍药苷和转染 miR-181a-5p 过表达的 HSF-Exo 共同处理则逆转芍药苷和 HSF-Exo 的作用效能, 提示芍药苷通过调节 HSF 细胞来源 Exo miR-181a-5p 抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光老化。

综上所述, 芍药苷通过调节 HSF 细胞来源 Exo miR-181a-5p 抑制 UVB 诱导的角质形成细胞光老化。本研究依赖于细胞培养模型, 无法模拟人体皮肤复杂的三维结构和体内微环境, 仅聚焦于外 Exo 中 miR-181a-5p 这一单一 miRNA, 而 HSF 来源 Exo 中含有多种 miRNA、蛋白质、脂质等生物活性物质, 芍药苷处理可能同时调控 Exo 中多种成分的表达, 这些成分可能协同或拮抗 miR-181a-5p 作用, 但本研究未对这些潜在的调控因子进行检测和分析, 后续会设计动物和临床实验, 关注更多信号因子, 继续研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Geng R X, Kang S G, Huang K L, et al. α -Ionone protects against UVB-induced photoaging in epidermal keratinocytes [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 15(1): 132-138.
- [2] Yang M, Tao L, Wang Z L, et al. The mechanism of peach gum polysaccharide preventing UVB-induced skin photoaging by regulating matrix metalloproteinase and oxidative factors [J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4104.
- [3] Gromkowska-Kępką K J, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, et al. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging - review of *in vitro* studies [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(11): 3427-3431.
- [4] Park A Y, Lee J O, Jang Y, et al. Exosomes derived from human dermal fibroblasts protect against UVB-induced skin photoaging [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(6): 120.
- [5] Lederer E M, Fenzl F Q, Krüger P, et al. Impact of miR-181a on SIRT1 expression and senescence in hutchinson-gilford progeria syndrome [J]. *Diseases*, 2025, 13(8): 245.
- [6] Wang Y R, Gao Y Q, Liu Z L, et al. Paeoniflorin as a potential therapeutic agent for cerebrovascular diseases: A comprehensive review [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 221(1):

- 107965.
- [7] 范文强, 路依林, 张超, 等. 芍药苷通过调控 ALOX5 表达调节铁死亡缓解类风湿性关节炎 [J]. 中草药, 2025, 56(23): 8645-8653.
- [8] Shi D X, Chu H T, Sun Y J, *et al.* Paeoniflorin protected UVA-exposed skin fibroblasts from caspase-3/GSDME mediated pyroptosis [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2025, 269: 113188.
- [9] 方忆凡, 方嘉璇, 宋子欣, 等. 灰树花发酵液对 UVB 诱导人永生化角质形成细胞的修复作用 [J]. 食品与发酵工业, 2025, 51(18): 295-303.
- [10] 黄燕, 杨艳清, 周进飞. 芍药苷调节 SIRT1/PGC-1 α /Nrf2 信号通路对过氧化氢诱导皮肤成纤维细胞氧化应激损伤的影响 [J]. 河北医学, 2024, 30(9): 1428-1434.
- [11] Li M, Ge Y C, Bai S R, *et al.* Atorvastatin calcium alleviates UVB-induced HaCat cell senescence and skin photoaging [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30010.
- [12] Hong J A, Bae D, Oh K N, *et al.* Protective effects of *Quercus acuta* Thunb. fruit extract against UVB-induced photoaging through ERK/AP-1 signaling modulation in human keratinocytes [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 6.
- [13] Lee J O, Lee J M, Kim Y J, *et al.* Effects of natural killer cell-conditioned medium on UVB-induced photoaging in human keratinocytes and a human reconstructed skin model [J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(5): 123.
- [14] Ge Y C, Li M, Bai S R, *et al.* Doxercalciferol alleviates UVB-induced HaCaT cell senescence and skin photoaging [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111357.
- [15] Chen Y X, Yin W J, Liu Z H, *et al.* Exosomes derived from fibroblasts enhance skin wound angiogenesis by regulating HIF-1 α /VEGF/VEGFR pathway [J]. *Burns Trauma*, 2025, 13: tkae071.
- [16] Hajjaliasgary Najafabadi A, Soheilifar M H, Masoudi-Khoram N. Exosomes in skin photoaging: biological functions and therapeutic opportunity [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 32.
- [17] 迪丽达尔·地里夏提, 贾琳. 人脂肪干细胞和人真皮成纤维细胞来源外泌体对紫外线诱导裸鼠光老化皮肤皱纹的改善作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2025, 51(3): 621-631.
- [18] Stafa K, Rella A, Eagle W, *et al.* miR-146a is a critical target associated with multiple biological pathways of skin aging [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1291344.
- [19] Li J, Tan J Y, Song Q, *et al.* Exosomal miR-767 from senescent endothelial-derived accelerating skin fibroblasts aging via inhibiting TAB1 [J]. *J Mol Histol*, 2023, 54(1): 13-24.
- [20] 严婷婷, 颜韵灵, 陶旌晶, 等. 骨髓间充质干细胞来源的外泌体 miR-29a-3p 减轻 UV 照射诱导的皮肤成纤维细胞光老化 [J]. 皮肤科学通报, 2023, 40(5): 564-573.
- [21] 何宛玥, 果磊, 冯伟华, 等. miR-181a-5p 调控 ATM/CHK2 对人皮肤成纤维细胞衰老的影响及机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(2): 241-248.
- [22] Jiang J T, Dong C J, Zhai L, *et al.* Paeoniflorin suppresses TBHP-induced oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells via the Nrf2/HO-1 signaling pathway and improves skin flap survival [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 735530.
- [23] Andoh T, Goto M. Repeated topical paeoniflorin attenuates postoperative pain and accelerates cutaneous fibroblast proliferation in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2023, 151(2): 84-87.
- [24] Lu Y S, Jiang Y, Yuan J P, *et al.* UVA induced oxidative stress was inhibited by paeoniflorin/Nrf2 signaling or PLIN2 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 736.