

“伤科要药”三七在骨伤与创伤中的研究进展

刘永姝^{1,2,3,4}, 李新^{2,3,4}, 韩梁^{2,3,4}, 韩彦琪^{2,3,4*}, 许浚^{2,3,4}, 张洪兵⁵, 赵专友^{2,3,4}, 张铁军^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

3. 天津药物研究院 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462

4. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300462

5. 天津理工大学, 天津 300384

摘要: 三七是临床伤科疾病的常用中药, 有散瘀止血、消肿定痛之效, 历代中医古籍对其性味归经、功效主治的论述大同小异, 现代研究发现三七具有活血、止血、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等药理活性, 主要活性成分为皂苷类。伤科疾病是指人体因跌打坠堕、扭伤劳损、碰撞闪挫等原因而引起的皮肉、筋骨、脏腑、气血等损伤, 主要包括挫伤、创伤、软组织损伤、骨折及内伤等临床常见疾病。通过整理历代本草和现代文献中关于三七“伤科要药”功效的相关记载, 对其在骨损伤修复、活血化瘀、止血、抗炎镇痛、伤口愈合等方面的药理作用及机制进行归纳梳理, 为其深入开发和临床应用提供参考。

关键词: 三七; 伤科要药; 骨损伤; 创伤; 三七总皂苷; 人参皂苷 Rb₁; 人参皂苷 Rd; 人参皂苷 Rg₁; 三七皂苷 R₁; 三七素
中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)05-1738-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.05.031

Research progress on *Notoginseng Radix et Rhizoma* of traumatology essential medicine in bone injury and trauma

LIU Yongshu^{1,2,3,4}, LI Xin^{2,3,4}, HAN Liang^{2,3,4}, HAN Yanqi^{2,3,4}, XU Jun^{2,3,4}, ZHANG Hongbing⁵, ZHAO Zhuanyou^{2,3,4}, ZHANG Tiejun^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. National Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

5. Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

Abstract: As a commonly used traditional Chinese medicine for clinical traumatology diseases, Sanqi (*Notoginseng Radix et Rhizoma*) can remove blood stasis and stop bleeding, reduce swelling and relieve pain. There are many records in previous ancient books of traditional Chinese medicine on its property, flavor and meridian tropism, efficacy and indications are similar. Modern studies have found that *Notoginseng Radix et Rhizoma* has the pharmacological functions such as promoting blood circulation, hemostasis, anti-inflammation, immune regulation and anti-tumor, which main active components are saponins. Traumatology diseases refer to the injuries of skin, muscles, bones, viscera, *qi* and blood caused by falls, sprains, strain, collisions and contusion, mainly including contusion, trauma, soft tissue injury, fracture, internal injury and other common clinical diseases. The pharmacological effects and mechanisms of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in the bone injury repair, promoting blood circulation to remove blood stasis, hemostasis,

收稿日期: 2023-08-05

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (U21A20406)

作者简介: 刘永姝, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: lys19853020820@163.com

*通信作者: 韩彦琪, 副研究员, 从事中药药效及作用机制研究。E-mail: hanyq@tjipr.com

张铁军, 研究员, 从事中药新药研发及中药大品种二次开发。E-mail: zhangtj@tjipr.com

anti-inflammation and analgesic, wound repair and other aspects were summarized by sorting out the records of Chinese herbal books of the past dynasties and modern literature on the efficacy of *Notoginseng Radix et Rhizoma*, to provide reference for its further development and clinical application.

Key words: *Notoginseng Radix et Rhizoma*; traumatology essential medicine; bone injury; trauma; active ingredients; *Panax notoginseng* saponins; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Rd; ginsenoside Rg₁; notoginsenoside R₁; dencichin

伤科,是指专门治疗跌打损伤所致伤折的专科。《周礼·天官》中所记载的金疡与折疡,是最早的伤科。伤科疾病可分为外伤与内伤2种^[1]。外伤指皮、肉、筋、骨的损伤,由表及里,包括红肿疼痛无创口的挫伤和流血有创口的创伤,经筋受损以致关节屈伸受限,跌打损伤而使骨损,严重者可导致骨折、脱臼等;内伤多为气血两伤,血离经脉,滞留体内或是血溢出体外,血瘀气滞,严重时会同及脏腑。伤科疾病多为气滞血瘀之实证,临床治疗常先化瘀定痛,后调补肝肾,同时扶助脾胃以助化源而滋养气血^[2]。三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎,味甘、微苦,性温,归肝、胃经,有散瘀止血、消肿定痛之效,主要用于治疗外伤出血、胸腹刺痛、跌扑肿痛^[3]。现代研究表明,三七中含有皂苷类、黄酮类、氨基酸、挥发油、多糖类等成分,其中三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins, PNS)为主要药效成分,包括人参皂苷和三七皂苷等20多种皂苷类成分,具有活血与止血、抗炎、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等药理活性^[4]。三七是中医伤科治疗的常用中药,临床上多用于骨损伤修复、软组织损伤、外伤出血等疾病,古籍中多有其作为“伤科要药”“金疮要药”等的论述^[5-6]。本文系统整理了三七与“伤科要药”相关的古籍和文献,总结分析其在应用于临床伤科疾病时通过骨损伤修复、活血化瘀、止血、抗炎镇痛、伤口愈合等药理作用发挥治疗效果的作用机制,为三七的深入研究和临床应用提供思路。

1 三七“伤科要药”的传统认识与现代应用

1.1 历代本草对三七“伤科要药”的论述

在历代本草中多有三七“伤科要药”相关功能的描述,异远真人《跌损妙方》最早以“参三七”之名记载,书中收录大量骨伤科药方,含三七的药方达40条,多作为主药,配伍活血化瘀、止血、理气类药材,达到散瘀止血、消肿定痛的功效^[7]。《本草纲目》^[8]载:“此药近时始出,南人军中用为金疮要药,云有奇功。又云:凡杖扑伤损,瘀血淋漓者,随即嚼烂,罨之即止;青肿者,即消散”,称三七为

“金疮要药”。张四维《医门秘旨》^[9]载:“其根类香白芷,味甘气辛,温性微凉,阳中滋阴,散血凉血,治金疮刀斧伤立效,如有伤处,口嚼吞水渣敷患处即安。血证之奇药也”。《明代彝医书》^[10]记载:“刀伤而血流不止,三七煎服或研粉撒伤口”。陈士铎《本草新编》^[11]中记载:“三七根,止血神药也,无论上、中、下之血,凡有外越者,一味独用亦效,加入于补血补气之中则更神”。《本草备要》《本草从新》《本草逢原》《本草易读》^[12-15]等一致强调其作为金疮要药的定痛、止血、散血之功效。何克谏《生草药性备药》^[16]中记载:三七茎叶“治跌打,消瘀散血,敷毒疮,治痰火,又能止血”。黄元御《玉揪药解》^[17]载:“三七行瘀血而敛新血,凡产后、经期、跌打、痲肿,一切瘀血皆破,凡吐衄、崩漏、刀伤、箭射,一切新血皆止,血产之上药也”。《本草纲目拾遗》^[18]载:“三七大如拳者治打伤,有起死回生之功,价与黄金等”。《本草求真》《本草原始》《本草再新》^[19-21]等记载三七的主要功效与《本草纲目》一致,“世人仅知功能止血住痛,殊不知痛因血瘀则痛作,血因敷散则血止,三七气味苦温,能于血分化其血瘀。故凡金刃刀剪所伤,及跌扑杖疮血出不止,嚼烂涂之,或为末掺,其血即止”。张秉成《本草便读》^[22]载:“散血可和伤,行瘀并止痛”。

自清代以后,各医学专著对三七“伤科要药”的相关功效记载,均未有较大的逾越。近代名医张锡纯《医学衷中参西录》^[23]载:“善化瘀血,又善止血妄行,为吐衄要药,外用善治金疮,以其末敷伤口,立能血止疼愈”。《中药大辞典》^[24]载:“三七生吃,去瘀生新,消肿定痛,并有止血不留瘀血,行血不伤新”的优点。从历代本草的记载来看,三七有“金创要药”之称,多用于跌打损伤、金刃刀伤等出血、瘀血和肿胀疼痛症状。因此,三七用于治疗伤科疾病确有实践理论依据。

1.2 三七“伤科要药”的现代配伍应用

已有研究表明,单味三七口服或外用能显著减轻患处的疼痛、出血和肿胀情况,促进骨折愈合及创面修复^[25]。余鹏等^[26]观察口服三七粉联合扶他林

软膏治疗急性踝关节扭伤患者 90 例, 治疗组总有效率为 97.7%, 提示三七粉能有效改善踝关节疼痛和肿胀情况, 促进踝关节功能恢复。邓雄伟等^[27]研究发现, 在对照组用药基础上, 治疗组加服熟三七粉, 可明显提高股骨骨折愈合率。White 等^[28]发现将三七粉外敷时能明显缩短大鼠伤口的出血时间。另外, 张海英等^[29]采用毛细血管法和剪尾法检测 ig 三七粉后对小鼠的凝血和出血时间的影响, 发现低剂量具有止血作用, 中高剂量有抗血栓形成作用。三七粉外用还可以有效缩短创面愈合时间, 加速坏死物质清除^[30]。

除作为单味药使用外, 临床上三七多作为君药, 以中成药或复方的形式与其他中药材配伍使用, 治疗伤科疾病。三七是云南白药的主要配伍中药, 医学研究证实, 云南白药可以显著缩短出血时间和凝血时间, 止血而不留瘀; 益于创伤患处肉芽组织生长和皮肤新生, 改善局部组织微循环, 减轻肿胀情况, 加速创面愈合; 促进骨胶原生成和骨折修复, 提高骨痂质量^[31]。三七片、伤科接骨片和骨愈灵胶囊是临床常用的中成药, 方中都含有三七药材, 多用于骨折患者术后的骨折愈合, 刘曦等^[32]和肖玉霞^[33]对比分析三七片、伤科接骨片和骨愈灵胶囊对创伤性骨折患者的治疗效果, 发现伤科接骨片能明显减轻患者的肢体肿胀、疼痛情况, 缩短骨痂形成时间, 疗效更为显著。平乐郭氏正骨起源于清嘉庆初, 其经典方三七接骨丸中配伍乳香、没药、当归、自然铜等中药, 具有活血祛瘀、消肿止痛、续筋接骨的功效, 治疗创伤骨折疗效显著^[34]。广东省名中医蔡立民教授依据“益气活血、化瘀止血”“止血不留瘀、活血不伤正”的诊治原则, 结合多年临床经验, 研制三七止血汤, 可有效减少膝关节置换手术后的隐形失血量^[35]。活血止痛系列药物的处方最早记载于《赵炳南临床经验集》活血止痛散, 可以有效缓解骨伤科疾病引起的局部肿胀、疼痛, 临床多用于治疗急慢性软组织损伤、膝骨关节炎、创伤性骨折及骨折愈合延迟、腰背/腿痛等, 三七是处方中主要组成之一, 发挥散瘀止血、消肿定痛的功效^[36]。三七消肿止痛散(简称三七散), 以三七、当归为主药, 蒋伟等^[37]探讨三七散对 581 例急性软组织损伤患者的治疗效果, 治疗组在对照组使用跌打镇痛膏的基础上加用三七散, 发现加用三七散可有效消除患处疼痛、肿胀、瘀斑等, 促进功能活动恢复。三七伤药片是《中国药典》2020 年版收录的中药特色复方制

剂, 有研究观察该药对 663 例各种损伤病例的疗效, 总有效率达 91%, 对韧带扭伤、挫伤等软组织损伤止痛效果明显, 可以有效缓解慢性腰肌劳损、胸部挫伤、伴有骨折的较重损伤等疾病的疼痛症状^[38]。因此, 三七无论是单独外用或内服还是应用于临床处方和中成药, 都可以有效治疗伤科疾病。

2 三七“伤科要药”的作用机制

三七作为伤科要药, 临床治疗跌打损伤、伤筋折骨、瘀血肿胀、外伤出血等伤科疾病, 有极高的药用价值, 涵盖内容众多, 主要体现在促进骨损伤修复、活血化瘀、止血、抗炎镇痛、伤口愈合等多个方面^[5]。

2.1 骨损伤修复

骨损伤修复是一个复杂的生理过程, 涉及多种类型的骨细胞和相关细胞因子的表达, 在众多骨细胞中, 成骨细胞与破骨细胞调控骨形成与骨代谢, 是影响新骨形成和旧骨痂清除的关键细胞^[39]。

2.1.1 促进骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) 分化 BMSCs 是一类起源于中胚层的多能干细胞, 在一定条件下可以诱导分化为成骨细胞、软骨细胞、成纤维细胞和神经细胞等, 在保持骨结构和骨功能稳定中发挥重要作用^[40]。研究表明, PNS 可以促进 BMSCs 的成骨增殖和分化, 其作用机制为通过细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 途径上调核心结合因子 $\alpha 1$ 、骨钙素及碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达; 促进骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 的表达^[41-42]。林燕平^[43]发现三七皂苷 Fa 60 $\mu\text{mol/L}$ 可以显著上调大鼠 BMSCs 氧化应激损伤模型中 BMP-2 和 BMP-4 的表达, 激活下游 Smad1 和 Smad4, 进而启动成骨相关基因 Runt 相关转录因子 2 (Runt related transcription factor 2, Runx2) 转录, 促进 BMSCs 成骨分化。胫骨骨折模型大鼠经 ip 人参皂苷 Rg₁ 20 mg/kg 后, 同对照组相比能明显加速大鼠骨折愈合, 主要是通过 BMP-2/Smad 通路促进 BMSCs 分化, 增强骨钙化^[44]。张春玲等^[45]发现人参皂苷 Rh₂ 4、8 $\mu\text{mol/L}$ 能影响磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylated-protein kinase B, p-Akt) 表达, 促进大鼠 BMSCs 增殖, 在 Akt 抑制剂 LY294002 处理后, PI3K、p-Akt 表达减弱, 细胞活力下降, 表明人参皂苷 Rh₂ 可以通过 PI3K/Akt 途径促进大鼠

BMSCs 增殖。张波等^[46]研究发现槲皮素 5 $\mu\text{mol/L}$ 能有效上调特异 AT 序列结合蛋白 2 基因表达, 增强 BMSCs 增殖和成骨分化能力。BMSCs 是骨再生的关键前体细胞, 成骨分化是骨生成的关键步骤, 包括 ERK1/2、BMP/Smad、PI3K/Akt、ALP 等多条信号通路和蛋白, 而三七中活性成分 PNS、三七皂苷 Fa、人参皂苷 Rg₁、Rh₂、槲皮素等在这一过程中具有重要作用。

2.1.2 促进成骨细胞增殖分化 成骨细胞是骨形成的主要功能细胞, 由 BMSCs 分化形成, 具有多向分化潜力, 还可以分泌骨基质合成、分泌和矿化过程的关键物质基础, 即多种骨基质特异性蛋白、钙盐等促矿化物质, 在新骨形成和重塑中起主要作用^[47]。PNS 能上调成骨细胞和血管内皮细胞血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达, 使毛细血管生成增多和血管成熟, 促进成骨细胞和内皮细胞分化; 影响 Runx2、骨钙素等的表达, 提升大鼠成骨细胞的增殖活性; 上调 Wnt、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor related protein5, LRP5)、 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达, 促进成骨分化和骨修复进程, 使家兔股骨头组织中骨小梁结构及排列完整^[48]。林天骥等^[49]采用小鼠成骨前体 MC3T3-E1 细胞进行体外实验, 发现三七皂苷 R₁ 50 mg/L 可显著促进细胞增殖, 提高 ALP、骨钙素水平和 Runx2 基因表达。三七皂苷 R₁ 2.5、20 $\mu\text{mol/L}$ 还能抑制核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 促进肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的炎症微环境中人成骨细胞分化^[50]。活性氧水平过高会使细胞处于氧化应激状态, 破坏成骨细胞。研究表明, 人参皂苷 Rh₁ 1、10、100、300 $\mu\text{mol/L}$ 可以抑制抗霉素 A 诱导的 MC3T3-E1 细胞产生活性氧, 抑制成骨细胞凋亡^[51]。人参皂苷 Rd 40 $\mu\text{mol/L}$ 和槲皮素 100、200 mg/kg 可以激活 BMP-2/Smad 信号通路诱导成骨细胞的分化和矿化, 促进骨愈合^[52-53]。王伟等^[47]发现不同浓度人参皂苷 Rb₁ 能上调成骨细胞增殖标记基因增殖细胞核抗原、Ki67 及分化标记基因骨钙素、I 型胶原蛋白 (type I collagen, COL1) 的 mRNA 表达, 以 1×10^{-6} mol/L 组效果最好。此外, β -谷甾醇能提高成骨细胞的骨保护素/破骨细胞分化因子 (osteoclast differentiation factor, ODF) 的值, 骨保护素可以促进前体成骨细胞分化成熟, 当与配体 ODF 结合后, 可以抑制 ODF 与其受体结合

而产生的破骨作用, 进而加强成骨作用, 给药剂量为 0.025 $\mu\text{mol/mL}$ 时作用明显^[54]。成骨细胞骨形成和破骨细胞骨吸收间的动态平衡是保持骨稳态的关键。PNS, 三七皂苷 R₁, 人参皂苷 Rh₁、Rd、Rb₁, 槲皮素和 β -谷甾醇等可调控 Wnt/ β -catenin、NF- κB 、BMP-2/Smad 等通路及 VEGF、Runx2、骨钙素、ALP 等蛋白和基因的表达, 直接影响成骨细胞增殖分化, 或间接调控破骨细胞的功能而影响成骨细胞的作用, 如破骨细胞来源的活性物质 BMP-2 可以促进成熟成骨细胞的生成, 成骨细胞分泌的骨保护素在调节破骨细胞的骨吸收中发挥重要作用。

2.1.3 抑制破骨细胞活性 破骨细胞源自造血干细胞的单核/巨噬细胞系, 是由巨噬细胞集落刺激因子和 NF- κB 受体活化因子配体 (receptor activator of NF- κB ligand, RANKL) 诱导产生的多核细胞, 其分泌的抗酒石酸酸性磷酸酶、降钙素及组织蛋白酶 K 可以分解骨基质蛋白, 减少钙盐沉积, 促进骨吸收和骨质溶解, 抑制骨形成^[55]。白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 具有破骨细胞激活因子的特性, 破骨细胞的 IL-6 受体可以增强骨吸收。PNS 可以促进成骨细胞分泌胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), 抑制成骨细胞分泌 IL-6, 进而阻止破骨细胞的增殖和骨吸收; 还能下调脂多糖诱导的 ERK1/2 表达, 抑制破骨细胞活性^[42]。柳嘉伟等^[56]对小鼠骨质疏松模型 ip 人参皂苷 Rb₂ 5、20 mg/kg 12 周后发现, 人参皂苷 Rb₂ 能下调 NF- κB 通路和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 介导的自噬信号通路, 抑制破骨细胞分化。人参皂苷 Rg₁、Re、Rb₁、Rh₂ 可抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化和骨吸收, 保护骨基质蛋白和矿化基质, 防止新生骨被破坏, 改善骨折愈合^[57-60]。成骨细胞和破骨细胞间的作用关系是相互的, 三七活性成分 PNS、人参皂苷 Rb₂、Rg₁、Re、Rb₁、Rh₂ 等除了能通过影响 ERK1/2、NF- κB 等通路的表达, 直接抑制破骨细胞的增殖和分化, 还可以通过影响成骨细胞分泌活性物质 IGF-1、IL-6、RANKL 等调控破骨细胞的作用。

2.1.4 抑制软骨细胞降解 骨的形成主要有 2 种方式, 膜内成骨和软骨内成骨。其中, 颅骨、面骨区域以膜内成骨的方式产生, 其余大多数骨通过软骨内成骨的形式生成。在软骨内成骨过程中, 软骨细胞大量增殖, 形成软骨痂, 起到“临时桥梁”的作用, 新生血管开始入侵软骨, 随之带来的充质干细

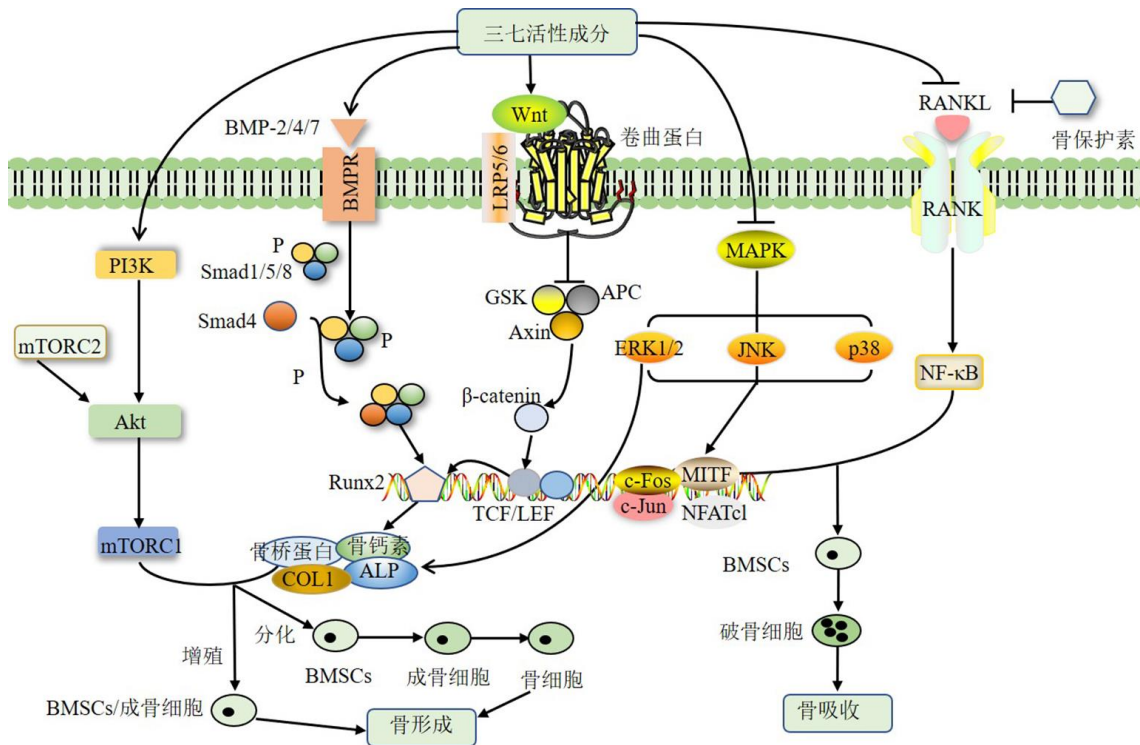
胞增殖分化为成骨细胞，逐渐形成的骨组织开始取代软骨细胞^[61]。软骨细胞增殖与血管入侵相互偶联，推动新生骨的扩张延伸和纵向生长。蔡猛等^[62]对创伤性关节炎模型大鼠 ig PNS 50、200 mg/kg，连续 8 周，证实 PNS 可抑制 Toll 样受体 4、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 蛋白表达，抑制软骨细胞焦亡，还可下调 IL-1 β 和 IL-18 蛋白表达，降低软骨及软骨细胞外基质降解，改善模型大鼠的关节损伤。研究发现，关节腔注射人参皂苷 Rg₅ 10 μ g/mL 可以抑制软骨细胞凋亡和软骨基质糖胺聚糖降解，减轻膝骨性关节炎模型大鼠的膝关节软骨损伤^[63]。人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 可以降低关节软骨组织中基质金属蛋白酶的表达，抑制软骨细胞的降解^[64-65]。张文亮等^[66]使用 TNF- α 诱导兔关节软骨细胞损伤，结果显示三七皂苷 R₁ 125 mg/L 可显著降低软骨细胞中 NF- κ B (p65) 活性，增加 NF- κ B α 抑制蛋白含量，下调尿激酶型纤溶酶原激活物的表达，缓解软骨及软骨基质的降解。软骨细胞和软骨基质是软骨的 2 个重要组成部分，软

骨细胞合成和分泌软骨基质，软骨基质经弥散营养软骨细胞，维持自身的功能和形态。PNS、三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₅、Rg₁、Rb₁ 等可以改善软骨细胞及细胞外基质的降解，减轻模型动物的软骨损伤。

综上，三七具有促进骨组织修复的作用，骨损伤后的修复是一个持续的过程，一方面通过刺激相关信号蛋白的分泌，调控新骨的形成；另一方面通过下调骨吸收相关的信号通路表达，抑制骨质降解和骨破坏，在此过程中成骨细胞和破骨细胞互相影响对方的功能活性，成骨细胞可以促进或抑制破骨细胞的增殖分化，破骨细胞也能调节成骨细胞的功能，即这种作用是双向的；此外，还可以调控软骨细胞增殖和降解，进而影响软骨内成骨。其机制可能是通过促进 BMSCs 和成骨细胞的增殖和分化，抑制破骨细胞的活性和骨吸收，改善软骨细胞的凋亡降解，进而促进骨形成和重塑，加速新骨再生。三七活性成分改善骨损伤的作用机制见图 1。

2.2 活血化痰

《伤科补要》中指出：“夫跌打损伤，坠堕磕碰



TCF/LEF-T 细胞因子/淋巴增强结合因子; Axin-轴抑制蛋白; GSK-糖原合成激酶; APC-结肠腺瘤性息肉蛋白; MIF-小眼相关转录因子; RANK-NF- κ B 受体活化因子; MAPK-丝裂原活化蛋白激酶; JNK-c-Jun 氨基末端激酶; NFATc1-活化 T 细胞核因子 1。TCF/LEF-T-cell factor/lymphoid enhancer binding factor; Axin-axin inhibition protein; GSK-glycogen synthase kinase; APC-adenomatous polyposis coli protein; MIF-microphthalmia-associated transcription factor; RANK-receptor activator of NF- κ B; MAPK-mitogen activated protein kinases; JNK-c-Jun N-terminal kinase; NFATc1-nuclear factor activated T cell 1.

图 1 三七活性成分改善骨损伤修复的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of active components of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in improving bone injury

之证，专从血论，或有瘀血停积，或为亡血过多，然后施治，庶不有誤”，中医认为跌打损伤、伤筋折骨必会内伤经络气血，迫使血离经脉，壅塞于经道，即所谓的“离经之血”，气随血行、气机运行不畅加重血液瘀滞、气滞则痛、血瘀则肿，形成瘀血性肿胀^[67]。现代医学证实，创伤、骨折、软组织损伤等会造成躯体水肿，压迫或损伤深静脉；机体失血，血流量减少，血流速度减缓，诱发血小板聚集、黏附，加之伤科病人因肢体固定、疼痛不愿活动等因素，使肌肉收缩减弱，血液回流失去动力，进一步损伤血管内皮，引起纤溶系统和凝血系统异常等，使局部血液淤滞而诱发静脉血栓^[68]。此外，血液处于低剪切速率和低流状态，会增加血液黏滞度，加重血瘀。故活血化瘀法为早期伤科疾病治疗的首选措施，三七主要通过减轻血管内皮损伤，抑制血小板聚集与激活，影响凝血-纤溶系统，改善血液黏度等，发挥活血化瘀、抑制静脉血栓形成的作用^[69]。

2.2.1 保护血管内皮细胞 正常生理状态下，血管内皮细胞具有抗凝作用，确保血液正常流动，当骨折、创伤或骨科手术致血管损伤及持续性的静脉血液淤滞而引起血管内皮直接或间接损伤时，血管内皮细胞开始释放多种血管收缩因子和促凝血因子，引起血管收缩，调节血小板凝聚作用及凝血酶活性，使血液处于高凝状态^[70]。一氧化氮由内皮细胞释放，内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase, eNOS）催化生成，能改善微循环障碍和内皮细胞代谢，抑制内皮细胞损伤，上调环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate, cGMP）表达，降低胞内 Ca^{2+} 水平，抑制血小板聚集和血栓形成^[71]。PNS 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能激活 PI3K/Akt/eNOS 途径，刺激一氧化氮和 cGMP 生成，改善大鼠下腹部切伤后凝血酶诱导的下腔静脉高凝状态，减轻内皮细胞损伤^[72]。周海辛^[73]发现 ip PNS 100、200 mg/kg 连续 30 d，可抑制创伤性下肢骨折大鼠模型释放促凝因子血管性假血友病因子（von wilbrand factor, vWF），vWF 作为内皮细胞损伤的分子标志物可以激活血小板的聚集，促进血栓初步形成，提示 PNS 可以改善创伤性骨折后的内皮细胞损伤，解除血液高凝状态。此外，PNS、人参皂苷 R_{g1} 、 R_{b1} 和三七皂苷 R_1 也对人脐静脉内皮细胞损伤模型具有保护作用^[74-75]。

2.2.2 抑制血小板聚集与活化 创伤、骨折等引起的血管内皮损伤使胶原充分暴露，诱导血小板自静息状态迅速活化、积聚，同时释放颗粒内容物，刺

激更多的血小板聚集，促进凝血^[70]。此外，凝血酶、二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）及 Ca^{2+} 等诱导剂也可诱导血小板聚集、活化。深静脉血栓是严重创伤及骨科类手术的常见并发症，韩冰等^[76]发现 PNS 4 mg/mL 可显著改善家兔下腔静脉血栓模型的血小板活化参数，抑制 ADP、花生四烯酸（arachidonic acid, AA）等诱导的血小板聚集。有研究者利用人或大鼠血小板血浆进行体外实验发现，人参皂苷 R_e 、 F_4 、 R_{g3} 可显著拮抗 ADP、胶原诱导的血小板聚集，调节血小板功能^[77-79]。凝血酶会进一步刺激血小板活化，放大凝血效果。人参三醇皂苷和人参皂苷 F_c 、 R_{k1} 、 R_{g1} 经体外研究证实能抑制凝血酶诱导的血小板聚集和活化，阻碍血小板与胶原的黏附^[80-83]。

2.2.3 改善凝血-纤溶系统 在严重创伤和骨科手术刺激下，机体产生一系列过度应激反应，凝血与纤溶过程的相对平衡状态被打破，凝血系统处于优势时，血栓生成，血液处于高凝状态，继而纤溶系统被激活，诱导血栓溶解，促进机体的血液系统恢复正常状态^[84]。临床研究证实，PNS 具有与肝素相同的抗凝血疗效，能改善老年骨折患者活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、纤维蛋白原（fibrinogen, FIB）和 D-二聚体的指标水平，减少患者下肢静脉血栓的产生^[85]。体外研究发现，人参皂苷 R_{g2} 、 R_{g3} 和槲皮素能下调凝血酶、凝血因子 Xa 的酶活性，抑制纤维蛋白凝块形成和血液凝固^[86-87]。苏华等^[88]发现三七皂苷 R_1 活血化瘀的机制是能与 25% 血浆抗凝血酶形成复合物，此复合物可与凝血酶发生反应，抑制凝血酶活性。

组织纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator, t-PA）及纤溶酶原激活物抑制剂（plasminogen activator inhibitor, PAI）是维持纤溶系统平衡的血管活性物质。正常生理情况下，二者保持动态平衡，t-PA 能使纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶，降解血管内外凝集的纤维蛋白，防止血栓形成；PAI 能与 t-PA 结合形成复合物，使 t-PA 失活，延缓血栓分解。研究发现，连续 5 d 耳缘 iv PNS 20 mg/kg 可以增加下腔静脉血栓模型家兔血浆中 t-PA 的水平，提高纤溶系统活性，减少严重创伤和骨科手术后下腔静脉血栓的生成^[76]。人参皂苷 R_{g2} 、 R_{g1} 对 t-PA 具有相似的影响^[89-90]。此外，Zhang 等^[91]研究发现三七皂苷 R_1 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 可显著降低 TNF- α 诱

导的人主动脉平滑肌细胞 *PAI-1* mRNA 及蛋白表达水平。

2.2.4 降低血液黏度 临床研究证实, 机体在受到创伤刺激时为防止出血过多, 会产生保护性应激反应, 创伤性四肢骨折患者的血液流变学指标表现为全血黏度、血浆黏度等升高^[92]。夏伟等^[93]发现连续 iv PNS 400 mg/次 14 d, 可以明显改善下肢骨折患者的血液流变学指标, 有效预防下肢静脉血栓的形成, 改善患者血液的高凝状态。人参皂苷 Rb₁、Rd 和三七皂苷 R₁ 能通过影响红细胞聚集程度、变形性等因素, 降低血液黏度从而抑制血栓形成^[79]。

综上, 三七作为活血化瘀的代表药, 具有“止血不留瘀、活血不伤正”的功效, 对于跌打磕碰、伤筋折骨等引起的局部肢体瘀血情况, 三七能在血管损伤后起到保护内皮细胞的效果, 维持其原本的抗凝和促凝作用的动态平衡; 在血管内皮细胞受损后, 各种调控血液系统的活性物质如凝血-纤溶系统和血小板活化功能因子的正常水平受到影响, 导致机体易出现瘀血, 三七中活性成分能通过影响多条通路和蛋白的表达调节这些过程, 确保血液的正常流动; 部分成分还可以影响血液流变学如全血黏度、红细胞变形性、聚集性等改善血液瘀滞状态。

2.3 止血作用

三七及其活性成分既能活血化瘀又能止血, 在机体抗凝与凝血系统失衡的情况下发挥双向调节作用。三七是临床常用止血药之一, 可用于消化道出血、妇科出血、脑出血等多种出血性疾病^[94]。三七作为“伤科要药”, 主要用于外伤出血等情况, 其止血作用被认为是由于血小板超微结构的改变, 主要使血小板发生伸展伪足、变形、聚集等黏性变形运动, 使血小板细胞膜和伪足破裂、脱落及部分溶解, 产生脱颗粒等分泌反应, 从而诱导血小板释放 ADP、AA、血小板因子 III 和 Ca²⁺等凝血活性物质, 即通过影响血小板聚集及活化、凝血因子释放等达到止血效果^[95]。Kosuge 等^[96]最先分离得到三七的止血活性成分 *L*-三七素, 是一种非蛋白氨基酸。多位研究者对三七素的止血机制研究表明: 三七素可通过增益组胺来诱导血管收缩^[97]; 缩短 APTT、PT、凝血酶时间 (thrombin time, TT), 提高血小板数和黏附率, 缩短凝血时间^[98]; 激活内源性凝血途径, 促进血小板第 I 和 II 相的聚集, 提高血浆中 FIB 含量, 抑制纤维蛋白溶解, 形成血栓达到止血效果^[99]; 增加 Ca²⁺的含量, 减少血小板中 cAMP 的含量, 并

与血小板 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体结合后释放血栓素 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂), 促进旁分泌方式下的血小板活化^[100]。其异构体 *D*-三七素也有与之相同的止血活性^[101]。Ding 等^[102]首次报道了 *D*-三七素 25、50、200 μ mol/L 能调节血小板生成的终末阶段, 促进巨核细胞黏附、迁移和前血小板生成, 引起外周血中血小板生成增加。李新等^[94]研究发现人参皂苷 Rb₂ 25 μ mol/L 能通过收缩血管动脉条发挥止血作用。Gao 等^[103]首次发现三七皂苷 Ft₁、Fe 和原人参二醇 200 μ mol/L 能显著增强 ADP 诱导的血小板聚集。其中, 三七皂苷 Ft₁ 促凝效果最显著, 激活血小板表面 P2Y₁₂ 受体并增强 PLC γ 2 级联反应, 促进血小板聚集^[103-104]。宿文杰等^[105]发现 sc 20-(S)原人参二醇 [20(S)-protopanaxadiol, PPD] 2、4、8 mg/kg 4 h, 能缩短断尾小鼠的出血时间。三七素是三七止血的主要成分, 部分皂苷类成分 PPD、人参皂苷 Rb₂、三七皂苷 Fe、Ft₁ 等也具有止血的作用, 通过综合影响血管收缩、凝血系统、血小板生成和聚集等达到治疗效果。

2.4 抗炎镇痛

医学研究表明, 创伤导致受损部位血管破裂、出血, 血管通透性增加, 血管内液渗漏至组织间隙, 周围组织产生充血水肿等炎症反应, 大量炎症因子释放后, 直接或间接作用于外周感觉神经元, 进而导致痛觉感受器激活阈值降低和致痛物质敏感性增强, 出现疼痛感受^[106]。王轩^[107]研究发现, 对骨骼肌急性钝挫伤模型大鼠 sc PNS 注射液 25 g/L, 能降低其血清中前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 水平, 抑制组织内丙二醛水平, 提高组织超氧化物歧化酶活性, 加速氧自由基清除, 减轻炎症导致的疼痛。足切口疼痛模型大鼠经 ip 人参皂苷 Rf 1.5、2 mg/kg 后, 可减少血液中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等外周致痛物质的产生, 证实人参皂苷 Rf 给药对疼痛模型具有止痛和抗炎效果^[108]。人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rf、Rg₁、Rg₃ 可改善促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 、 γ 干扰素诱导的小鼠疼痛行为, 减少对脊髓尾部、腰部区域舔、咬和抓的累计响应时间^[109]。人参皂苷 Rh₁、Rg₅、Rk₁ 可显著减少脂多糖诱导的小鼠单核巨噬 RAW264.7 细胞中一氧化氮、活性氧、环氧合酶-2、PGE₂、TNF- α 等炎症因子的产生, 抑制 NF- κ B/ κ B 抑制蛋白激酶通路的激活^[110-111]。研究发现, 三七粉和 PNS 可呈剂量相关性缓解醋酸诱导的小鼠扭体行为, 而 PNS、原人参三醇型 (三七皂苷 R₁ 和人参

皂苷 Re、Rg₁、Rg₂等)、原人参二醇型(人参皂苷 Rd、Rg₃、Rb₁等)、槲皮素及三七素等能显著降低脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞模型上清液中一氧化氮、IL-6 和 TNF- α 水平,以上 14 个化合物可能为三七发挥消肿止痛作用的物质基础^[112]。

已有研究证实,除了通过减轻机体炎症反应而止痛外,三七对中枢神经系统也有抑制作用,PNS 是阿片肽样受体激动剂,对化学性和热刺激引起的疼痛有明显的缓解作用,且没有成瘾性^[113]。人参皂苷 Rb₁ 可有效阻断大鼠左后爪注射 5%福尔马林溶液后产生的缩退反应,缓解神经性疼痛大鼠模型的机械异常性疼痛和热痛觉过敏行为,表现为抗伤害作用,主要是通过特异性激活糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 后,上调脊髓小胶质细胞强啡肽 A 的表达来抑制神经病理性疼痛^[114]。董彦富等^[115]向小鼠 icv 人参皂苷 Rd 40 mg/kg,温浴热甩尾法检测小鼠缩尾反应潜伏期延长,脑组织内 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 含量增高,脑内 GABA_B 受体蛋白表达增加,表明人参皂苷 Rd 的中枢镇痛作用涉及中枢 GABA 能系统。

疼痛是机体受到伤害性刺激后在脑内的对应,多与神经系统的反应有关,又常累及炎症反应。三七抗炎镇痛作用主要体现在抑制 PGE₂、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子的产生及其诱导的疼痛行为,调控神经系统相关受体和蛋白的表达,进而发挥中枢镇痛作用。

2.5 伤口愈合

伤口愈合伴随机体受到创伤而开始,是组织对外界损伤刺激的生理反应,常分为 3 个阶段炎症反应期、组织形成期、创面重塑期。该过程中多种细胞因子协同作用,促进受损部位组织细胞增殖分化,细胞外基质合成,肉芽组织形成及胶原沉积和新生组织改建^[116]。有研究发现 PNS、PPD、三七皂苷 Ft₁、R₁ 及人参皂苷 Rd 能有效加速模型动物皮肤外伤创口愈合进程,促进伤口再上皮化^[117-122]。PPD 和三七皂苷 Ft₁ 还能增强胶原蛋白、碱性成纤维细胞生长因子及纤连蛋白等的 mRNA 表达,促进成纤维细胞增殖和疤痕形成。此外,人参皂苷 Rb₁ 5 μ g/mL 可以促进人真皮成纤维细胞分泌 VEGF、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 等生长因子,通过 p38 MAPK/丝裂原和应激激活蛋白激酶 2/NF- κ B 信号通路调节过氧化氢诱导的成纤

维细胞衰老相关分泌表型,加速角质化细胞划痕伤口愈合^[123]。人参皂苷 Rb₂ 1、100 μ g/mL 可上调表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 及其受体、纤连蛋白及其受体,及角蛋白 5/14 和胶原酶 I 的表达,增强细胞迁移和表皮细胞增殖,诱导表皮形成^[124]。炎症反应是促进创面愈合的诸多病理因素之一,皮肤损伤早期的急性炎症反应有助于清理坏死物质,预防感染,若难愈创面的炎症介质持续产生时,易引起炎症级联反应,导致创面愈合速度减缓。三七活性成分有效减少炎症因子的表达,促进创面愈合。此外,还能调控生长因子 PDGF、TNF- β 、EGF 等的表达,促进多种组织和细胞增殖,加快创面修复。

三七活性成分治疗伤科疾病的作用机制见图 2。

3 结语与展望

骨伤科作为中医学的一个重要分支,具有悠久的起源和历史过程。自原始社会、奴隶社会和封建社会时期,医学开始发展,中医骨伤科理论也逐步形成、完善,大量骨伤科著作开始涌现,医家不断总结前人经验,并提出新的理论。直至现代,中医骨伤科理论和治疗手段得到了系统地总结和升华。经过长期的临床实践,逐渐形成了根据骨折创伤后不同阶段的进程辨证用药,初期由于气血受损,血离经脉,壅塞于脉道,出现气滞血瘀,肿胀疼痛明显,中期肿胀瘀血渐趋消散而未尽,损伤的筋骨开始修复,后期瘀肿已消,但肢体功能尚未恢复,筋骨尚未坚实,故活血化瘀法为治疗骨伤科疾病的基本治则^[125]。三七作为活血化瘀类中药的代表药,被高频次运用在骨伤科中成药和相关经验方中,治疗多种骨伤科疾病^[126]。

通过对历代古籍和文献的梳理,结合现代药理学研究,归纳总结三七治疗伤科疾病的作用机制,发现三七作为“伤科要药”确有理论和实践依据,其活性成分主要包括皂苷类、黄酮类和氨基酸类等。三七的化学成分种类繁多,结构复杂,现有研究还未能对其全部的化学成分进行系统分析,尤其是一些稀有皂苷的相关研究更少,这可能与分离、纯化难度大,不易获取足量的化合物以供生物活性研究有关。三七作为“伤科要药”临床多用于骨折、软组织损伤、外伤出血等疾病,众多有效成分经多靶点、多途径、多通路促进骨损伤修复、活血化瘀、止血、抗炎镇痛、伤口愈合等作用发挥治疗效果,这些药理作用机制复杂且相互关联。尽管三七作为

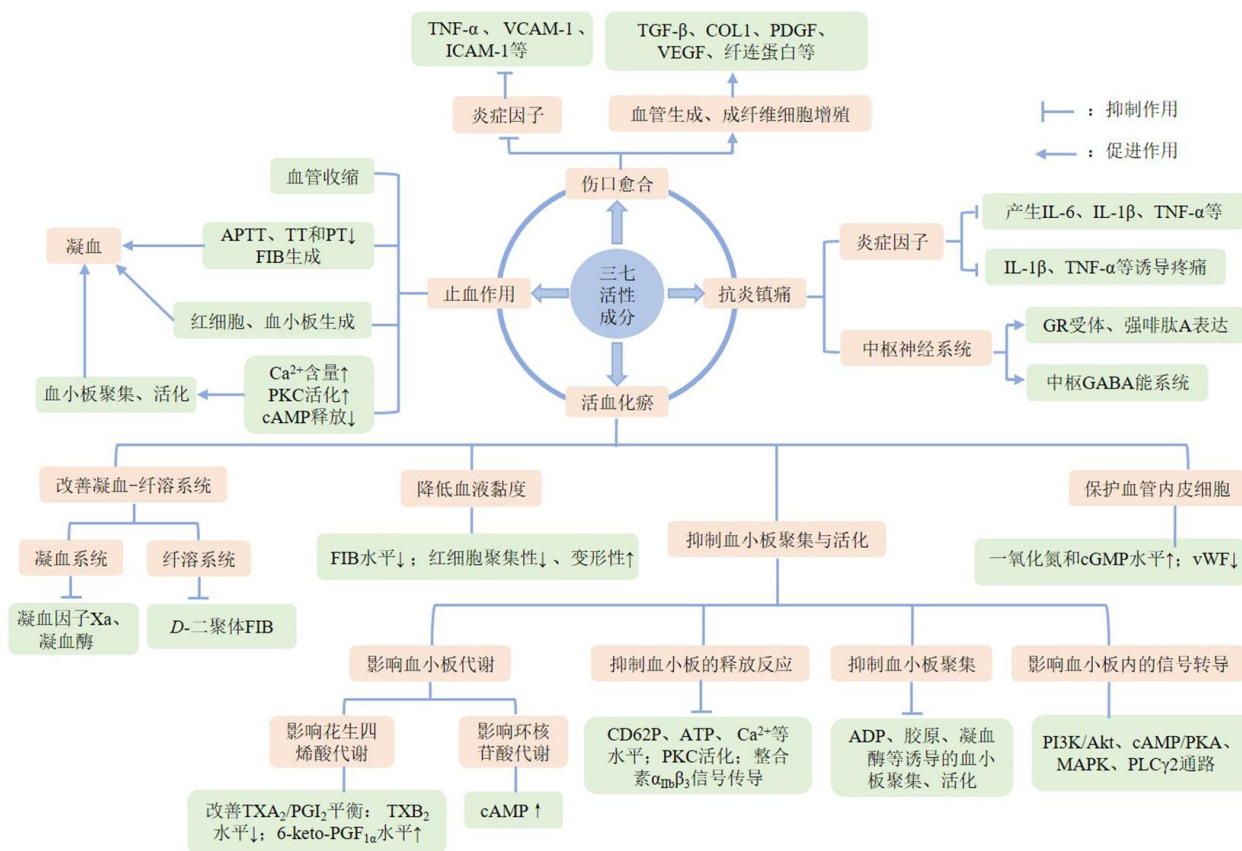


图 2 三七活性成分治疗伤科疾病的作用机制

Fig. 2 Mechanisms of active components of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treatment of traumatology diseases

“伤科要药”应用于临床伤科疾病已为大家所熟知，但仍有一些待解决的科学问题需要深入研究。如在骨折、关节软骨损伤、骨不连等骨伤科疾病发生后，三七的治疗作用涉及包括 NF-κB、BMP/Smad、Wnt/β-catenin 等多个因子和多条信号通路，这些因子和通路交错重叠，共同形成了影响骨损伤后修复进程的调控网络，但目前的研究多集中于单一靶点或通路，对多通路、多靶点共同调控的作用机制有待梳理。大多数骨的形成是以软骨内成骨的方式生成，骨组织的修复过程需要软骨细胞的参与，而三七活性成分通过影响软骨细胞进而调控骨修复进程的分子机制虽有部分报道，但多集中于体外基础实验研究。软组织损伤在中医理论中属于“筋伤”范围，临床表现为局部疼痛、肿胀、淤青等，治疗方法为抗炎镇痛，目前三七治疗软组织损伤的研究多集中于对抗炎因子 PGE₂、IL-6、IL-1β、TNF-α 等表达水平的影响及缓解疼痛模型动物的行为特征，证实三七确实具有抗炎镇痛的药理活性，但具体的作用靶点、通路等相关机制研究有待完善。因此，三七“伤科要药”的药效物质基础和药理作用机

制仍需大量基础实验和临床数据来证实，从而为其更好地应用于临床提供实验参考和理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 路成浩. 中医伤科学对促进中华武术健康发展的研究 [D]. 武汉: 武汉体育学院, 2014.
- [2] 陈世洲, 毛国庆, 孙玉明, 等. 诸方受教授伤科经验撷英 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(7): 75-77.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 11.
- [4] 刘耀晨, 张铁军, 郭海彪, 等. 三七的研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2733-2745.
- [5] 付开礼. 三七总皂苷在骨科的药理与临床研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2006, 27(2): 49-51.
- [6] 张季林, 周龙华, 陈永红, 等. 三七粉口服的临床应用研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(9): 80-82.
- [7] 异远真人. 跌损妙方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 12.
- [8] 中华中医药学会编. 中医必读百部名著-本草纲目 (中) [M]. 北京: 华夏出版社, 2008: 535.
- [9] 朱华, 田慧, 蔡毅主编. 壮药学 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2015: 7.

- [10] 黄璐琦, 张瑞贤主编. 道地药材理论与文献研究 [M]. 2016: 85.
- [11] 陈士铎. 本草新编 [M]. 柳长华徐春波校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 189.
- [12] 汪昂. 本草备要 [M]. 余力, 陈赞育校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 70-71.
- [13] 吴仪洛. 本草从新: 十八卷 [M]. 新 1 版. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 23.
- [14] 张璐. 本经逢原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 44.
- [15] 汪沔庵. 本草易读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 133-134.
- [16] 何克谏. 生草药性备要 [M]. 影印本. 广州: 广东科技出版社, 2009: 29.
- [17] 黄元御. 玉楸药解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 13.
- [18] 赵学敏. 本草纲目拾遗 [M]. 闫冰等校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 65.
- [19] 黄宫绣. 本草求真 [M]. 王淑民校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 326.
- [20] 李中立. 本草原始 [M]. 郑金生, 汪惟刚, 杨梅香整理. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 193-194.
- [21] 窦德强, 王谷强主编. 中国石柱参及相关中药研究 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2016: 14.
- [22] 张秉成. 本草便读 [M]. 新 1 版. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 13-14.
- [23] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 王云凯等校点. 石家庄: 河北科学技术出版社, 1985: 86.
- [24] 赵国平, 戴慎, 陈仁寿主编. 中药大辞典 [M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 72-74.
- [25] 王亚明. 口服三七粉治疗股骨粗隆间骨折围手术期隐性失血的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [26] 余鹏, 沈锦涛, 王上增. 三七粉口服联合扶他林外涂治疗急性踝关节扭伤的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(45): 178-179.
- [27] 邓雄伟, 徐南云, 程毅, 等. 熟三七粉对促进股骨骨折愈合及术后贫血的临床疗效 [J]. 世界中医药, 2015, 10(5): 661-663.
- [28] White C M, Fan C, Chow M. An evaluation of the hemostatic effect of externally applied notoginseng and notoginseng total saponins [J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(10): 1150-1153.
- [29] 张海英, 盛树东, 薛洁. 三七止血与抗血栓作用的实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2012, 35(4): 487-490.
- [30] 王超, 于震峰, 王菲, 等. 三七粉对兔局部深二度冻伤创面治疗的实验研究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(11): 154.
- [31] 张梦, 樊光辉, 张宜, 等. 云南白药在创伤中的新应用 [J]. 中国药房, 2014, 25(23): 2194-2196.
- [32] 刘曦, 曾宪明, 曾桓中, 等. 伤科接骨片和骨愈灵胶囊口服治疗创伤性骨折的成本-效果分析 [J]. 海峡药学, 2016, 28(5): 76-78.
- [33] 肖玉霞. 伤科接骨片与三七片对骨折患者临床疗效的比较 [J]. 抗感染药学, 2015, 12(6): 988-990.
- [34] 刘又文. 三七接骨丸治疗创伤骨折 202 例 [J]. 新中医, 2004, 36(9): 60-61.
- [35] 叶仲森. 联合应用三七止血汤减少全膝关节置换术失血的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [36] 关英杰, 杨思红, 白雪, 等. 活血止痛系列药物在骨伤科领域应用现状的文献研究 [J]. 中医正骨, 2021, 33(10): 36-40.
- [37] 蒋伟, 蒋学林. 三七散治疗急性软组织损伤的疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(66): 151-152.
- [38] 彭江云. 三七伤药片的质量控制研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [39] 张葆鑫, 王兴国, 郝廷. 成骨细胞、破骨细胞与骨折愈合的相关性研究进展 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(17): 161-164.
- [40] Chen M K, Xu Y F, Zhang T, *et al.* Mesenchymal stem cell sheets: A new cell-based strategy for bone repair and regeneration [J]. *Biotechnol Lett*, 2019, 41(3): 305-318.
- [41] 钱一飞. 三七总皂苷促进大鼠 BMSCs 向成骨细胞增殖分化的影响及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [42] 柳毅, 陈建治. 三七总皂苷及其诱导成骨的试验和机制 [J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(1): 75-78.
- [43] 林燕平. 基于 BMP/Smad 信号通路研究三七皂苷 Fa 调控 BMSCs 成骨分化及抗氧化应激作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [44] Gu Y Q, Zhou J C, Wang Q, *et al.* Ginsenoside Rg₁ promotes osteogenic differentiation of rBMSCs and healing of rat tibial fractures through regulation of GR-dependent BMP-2/Smad signaling [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25282.
- [45] 张春玲, 王贺玲, 卢艳. 人参皂苷 Rh₂ 调控 PI3K/Akt 促进大鼠骨髓间充质干细胞增殖的作用 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1642-1646.
- [46] 张波, 胡凌云, 苟林, 等. 槲皮素对人骨髓间充质干细胞增殖和成骨分化的影响及分子机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1765-1769.
- [47] 王伟, 黄坤, 郑雷蕾. 不同浓度人参皂苷 Rb₁ 对成骨细胞增殖和分化的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(8): 50-52.
- [48] 梁晓莲, 刘纤纤, 李文莉, 等. 三七总皂苷药理作用及临床应用研究进展 [J]. 湖北农业科学, 2021, 60(6): 15-19.

- [49] 林天骥, 邵莉, 柳毅, 等. 三七皂苷单体对成骨细胞增殖和矿化功能的影响 [J]. 口腔医学, 2018, 38(2): 127-131.
- [50] Huang L, Li Q. Notoginsenoside R₁ promotes differentiation of human alveolar osteoblasts in inflammatory microenvironment through inhibiting NF- κ B pathway and activating Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4754-4762.
- [51] Siddiqi M H, Siddiqi M Z, Ahn S, et al. Ginsenoside Rh1 induces mouse osteoblast growth and differentiation through the bone morphogenetic protein 2/Runt-related gene 2 signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(12): 1763-1773.
- [52] Kim D Y, Park Y G, Quan H Y, et al. Ginsenoside Rd stimulates the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells by activating AMP-activated protein kinase via the BMP-2 signaling pathway [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 215-222.
- [53] 郑红, 唐薇, 角建林, 等. 槲皮素通过促进成骨分化治疗去势骨质疏松症大鼠的分子机制 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 16-20.
- [54] 曾莉萍, 徐贤柱, 饶华, 等. 杜仲叶 β -谷甾醇对成骨细胞和卵巢颗粒细胞的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1051-1053.
- [55] Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(7): 3597-3602.
- [56] 柳嘉伟, 苏柯, 黄鑫, 等. 人参皂苷 R_{b2} 体内抑制破骨细胞的作用及其机制研究 [J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(4): 293-298.
- [57] Gu Y Q, Fan W M, Yin G Y. The study of mechanisms of protective effect of Rg₁ against arthritis by inhibiting osteoclast differentiation and maturation in CIA mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 305071.
- [58] Park C M, Kim H M, Kim D H, et al. Ginsenoside Re inhibits osteoclast differentiation in mouse bone marrow-derived macrophages and zebrafish scale model [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(12): 855-861.
- [59] Cheng B B, Li J, Du J, et al. Ginsenoside Rb₁ inhibits osteoclastogenesis by modulating NF- κ B and MAPKs pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(5): 1610-1615.
- [60] He L, Lee J, Jang J H, et al. Ginsenoside Rh₂ inhibits osteoclastogenesis through down-regulation of NF- κ B, NFATc1 and c-Fos [J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1207-1213.
- [61] 杨瑾廷, 韩向龙. 骨组织血管系统中血管形成与骨形成的偶联效应 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(36): 5855-5861.
- [62] 蔡猛, 张永宁. 三七总皂苷调控 TLR4/NLRP3/Caspase-1 信号通路对骨关节炎大鼠软骨细胞焦亡的影响 [J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 11-17.
- [63] 樊孝俊, 何维佳, 叶海程, 等. 人参皂苷 Rg₅ 对膝骨性关节炎模型大鼠软骨细胞和基质的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(10): 13-17.
- [64] 谷远洋, 严培军. 人参皂苷 Rg₁ 对 IL-1 β 诱导的人膝软骨细胞降解保护作用机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 357-360.
- [65] 高志. 药用植物人参活性成分人参皂苷 Rb₁ 对大鼠骨关节炎和蛋白多糖降解的作用 [J]. 分子植物育种, 2022, 20(14): 4800-4806.
- [66] 张文亮, 李荣亨, 王淑美, 等. 复元胶囊及其主要成分淫羊藿苷、三七皂苷 R₁ 治疗骨关节炎的分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2113-2117.
- [67] 叶成明, 张建华. 四肢骨折肿胀的病因病机及用药特色 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(7): 1036-1039.
- [68] 肖红卫, 王素伟. 骨科深静脉血栓形成危险因素及发病机制的研究进展 [J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(8): 3046-3048.
- [69] 于燕乔, 李圣耀, 史大卓. 三七皂苷类有效部位抗栓机制的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(15): 2554-2558.
- [70] 叶梓, 王世杰, 李辉, 等. 血管内皮细胞中的凝血物质: 理论研究新进展 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(4): 627-632.
- [71] Shen K K, Leung S W S, Ji L L, et al. Notoginsenoside Ft₁ activates both glucocorticoid and estrogen receptors to induce endothelium-dependent, nitric oxide-mediated relaxations in rat mesenteric arteries [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(1): 66-74.
- [72] Shen Q, Li J, Zhang C X, et al. *Panax notoginseng* saponins reduce high-risk factors for thrombosis through peroxisome proliferator-activated receptor- γ pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1163-1169.
- [73] 周海辛. 三七总皂甙对创伤性下肢骨折大鼠碱性成纤维细胞因子和血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2431-2434.
- [74] Wang M M, Xue M, Xu Y G, et al. *Panax notoginseng* saponin is superior to aspirin in inhibiting platelet adhesion to injured endothelial cells through COX pathway *in vitro* [J]. *Thromb Res*, 2016, 141: 146-152.
- [75] 赵毅, 贾小谊, 宁金民, 等. 血栓通对血管内皮功能的影响 [J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 17-19.
- [76] 韩冰, 郝春华, 王维亭, 等. 注射用血栓通(冻干)对家兔下肢静脉血栓的抑制作用研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 939-946.

- [77] 刘晓春, 张瑞英. 人參皂昔 Re 抗血小板聚集及作用机制研究 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(14): 1610-1612.
- [78] Shin J H, Kwon H W, Lee D H. Ginsenoside F₄ inhibits platelet aggregation and thrombus formation by dephosphorylation of IP3RI and VASP [J]. *J Appl Biol Chem*, 2019, 62(1): 93-100.
- [79] Jeong D, Irfan M, Kim S D, et al. Ginsenoside Rg₃-enriched red ginseng extract inhibits platelet activation and *in vivo* thrombus formation [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 548-555.
- [80] Qi H Y, Huang Y L, Yang Y, et al. Anti-platelet activity of panaxatriol saponins is mediated by suppression of intracellular calcium mobilization and ERK2/p38 activation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 174.
- [81] Liu Y Q, Liu T Y, Ding K, et al. Phospholipase C γ 2 signaling cascade contribute to the antiplatelet effect of notoginsenoside fc [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1293.
- [82] Shin J H, Kwon H W, Irfan M, et al. Ginsenoside Rk₁ suppresses platelet mediated thrombus formation by downregulation of granule release and $\alpha_{IIb}\beta_3$ activation [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(4): 490-497.
- [83] Zhou Q, Jiang L, Xu C H, et al. Ginsenoside Rg₁ inhibits platelet activation and arterial thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(1): 57-65.
- [84] 刘进显, 罗斌. 创伤性骨折患者术后凝血功能及纤溶活性指标与深静脉血栓形成的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(16): 2196-2198.
- [85] 卢金英, 郑伟明, 龙喜雄. 三七总皂昔对老年骨折术后凝血与骨代谢指标的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 2105-2108.
- [86] Xiong L X, Qi Z, Zheng B Z, et al. Inhibitory effect of triterpenoids from *Panax ginseng* on coagulation factor X [J]. *Molecules*, 2017, 22(4): 649.
- [87] Choi J H, Kim K J, Kim S. Comparative effect of quercetin and quercetin-3-O- β -D-glucoside on fibrin polymers, blood clots, and in rodent models [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(11): 548-558.
- [88] 苏华, 何飞, 邱宏聪, 等. 三七皂昔 R₁ 在抗凝血酶参与下对体外凝血酶活性的影响 [J]. 中国输血杂志, 2013, 26(2): 191-194.
- [89] Xin X J, Liu J W, Li X Q, et al. Extraction of 20(S)-ginsenoside Rg₂ from cultured *Panax notoginseng* cells *in vitro* stimulates human umbilical cord vein endothelial cell proliferation [J]. *Am J Ther*, 2006, 13(3): 205-210.
- [90] 詹合琴, 李平法, 杨锦南, 等. 三七皂昔 Rg₁ 对 t-PA 和 PAI-1 水平的影响 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(7): 869-872.
- [91] Zhang H S, Wang S Q. Notoginsenoside R₁ from *Panax notoginseng* inhibits TNF-alpha-induced PAI-1 production in human aortic smooth muscle cells [J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(4): 224-230.
- [92] 李宇旭, 龙智生, 龚飞鹏, 等. 骨折后及二次骨折后患者血液流变学变化的临床研究 [J]. 江西医药, 2014, 49(6): 491-494.
- [93] 夏伟, 王维浩. 血塞通注射液对骨科下肢手术患者血液流变学的影响及护理体会 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(21): 105-108.
- [94] 李新, 徐旭, 许浚, 等. 基于止血作用的三七粉质量标志物研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 47-54.
- [95] 刘贺之, 庞健, 王增岭, 等. 菊三七与参三七对血小板超微结构影响的研究 [J]. 药学学报, 1982, 17(11): 801-808.
- [96] Kosuge T, Yokota M, Ochiai A. Studies on antihemorrhagic principles in the crude drugs for hemostatics. II. On antihemorrhagic principle in *Sanchi Ginseng Radix* (author's transl) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1981, 101(7): 629-632.
- [97] 郑璐, 郑健, 刘庆荣, 等. 红参中水溶性成分三七素的生理活性研究 [J]. 中成药, 2001, 23(12): 49-50.
- [98] 张玉萍, 余琼. 三七素的止血活性及其神经毒作用实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2010, 29(1): 43-45.
- [99] 王珍, 杨靖亚, 宋书杰, 等. 三七素对凝血功能的影响及止血机制 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3): 356-359.
- [100] Huang L F, Shi H L, Gao B, et al. Decichine enhances hemostasis of activated platelets via AMPA receptors [J]. *Thromb Res*, 2014, 133(5): 848-854.
- [101] 李琦, 叶蕴华, 邢其毅. 三七水溶性化学成分及其药理研究新进展 [J]. 高等学校化学学报, 1996, 17(12): 1886-1892.
- [102] Ding S L, Wang M, Fang S, et al. D-dencichine regulates thrombopoiesis by promoting megakaryocyte adhesion, migration and proplatelet formation [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 297.
- [103] Gao B, Huang L, Liu H, et al. Platelet P2Y₁₂ receptors are involved in the haemostatic effect of notoginsenoside Ft₁, a saponin isolated from *Panax notoginseng* [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(1): 214-223.
- [104] Liu Y Q, Liu T Y, Zhao J, et al. Phospholipase C γ 2 signalling contributes to the haemostatic effect of notoginsenoside Ft₁ [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5): 878-886.
- [105] 宿文杰, 张玉尧, 李荣森, 等. 20(S)-原人参二醇止血作用及其机制 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 605-612.
- [106] 周开升, 赵光海, 南伟, 等. TRPV1 通道在病理性疼痛

- 中的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(11): 841-844.
- [107] 王轩. 三七总皂甙对大鼠骨骼肌急性钝挫伤后血清 PGE₂、组织 MDA 和 SOD 的影响 [D]. 武汉: 武汉体育学院, 2016.
- [108] Kim M K, Kang H, Baek C W, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ginsenoside Rf in a rat model of incisional pain [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(2): 183-191.
- [109] Park S H, Sim Y B, Kim S J, *et al.* Intrathecal treatments with ginsenosides produce antinociceptive effect on proinflammatory cytokines-induced pain behavior in mice [J]. *Anim Cells Syst*, 2013, 17(4): 237-242.
- [110] Sungeun Ahn, Muhammad Hanif Siddiqi, Hae-Yong Noh, *et al.* Anti-inflammatory activity of ginsenosides in LPS-stimulated RAW264.7 cells [J]. *Science Bulletin*, 2015, 60(8): 773-784.
- [111] Ahn S, Siddiqi M H, Aceituno V C, *et al.* Ginsenoside Rg₅: Rk₁ attenuates TNF- α /IFN- γ -induced production of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) and LPS-induced NO production via downregulation of NF- κ B/p38 MAPK/STAT1 signaling in human keratinocytes and macrophages [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2016, 52(3): 287-295.
- [112] 韩彦琪, 李新, 王德勤, 等. 基于消肿定痛功效的三七粉质量标志物研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(1): 55-62.
- [113] 马丽焱, 肖培根. 三七总皂甙对突触体谷氨酸释放及谷氨酸受体特异性结合的影响 [J]. 中国药理学通报, 1998, 14(4): 311-314.
- [114] Shoaib R M, Ahsan M Z, Akhtar U, *et al.* Ginsenoside Rb₁, a principal effective ingredient of *Panax notoginseng*, produces pain antihypersensitivity by spinal microglial dynorphin A expression [J]. *Neurosci Res*, 2023, 188: 75-87.
- [115] 董彦富, 张秀娟, 高进贤, 等. 人参皂甙 Rd 的中枢镇痛作用及其与 GABA_B 受体相关机制研究 [J]. 江苏医药, 2023, 49(6): 547-551.
- [116] 谭倩, 赵鑫, 陈贝, 等. 生长因子在创面愈合中的作用研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(4): 106-110.
- [117] 庞宇轩, 杨柳, 张志鹰, 等. 三七总皂甙通过上调 VEGF 表达对大鼠拔牙创愈合的促进作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(4): 796-800.
- [118] Zhang E Y, Gao B, Shi H L, *et al.* 20(S)-protopanaxadiol enhances angiogenesis via HIF-1 α -mediated VEGF secretion by activating p70S6 kinase and benefits wound healing in genetically diabetic mice [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(10): e387.
- [119] Zhang E Y, Gao B, Yang L, *et al.* Notoginsenoside Ft₁ promotes fibroblast proliferation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and benefits wound healing in genetically diabetic mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2): 324-332.
- [120] Shen K K, Ji L L, Gong C Y, *et al.* Notoginsenoside Ft₁ promotes angiogenesis via HIF-1 α mediated VEGF secretion and the regulation of PI3K/Akt and Raf/MEK/ERK signaling pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(6): 784-792.
- [121] 朱婷, 冯玉, 肖静, 等. 三七皂甙 R₁ 不同给药方式对皮肤创伤愈合作用影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(3): 325-330.
- [122] Kim W K, Song S Y, Oh W K, *et al.* Wound-healing effect of ginsenoside Rd from leaves of *Panax ginseng* via cyclic AMP-dependent protein kinase pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 702(1/2/3): 285-293.
- [123] Hou J G, Kim S. Possible role of ginsenoside Rb₁ in skin wound healing via regulating senescent skin dermal fibroblast [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 499(2): 381-388.
- [124] Shedoeva A, Leavesley D, Upton Z, *et al.* Wound healing and the use of medicinal plants [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2684108.
- [125] 黎立. 当代中医骨伤科流派研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2009.
- [126] 常裕坤, 院一蔚, 朱亮亮, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨三七治疗腰椎间盘突出症的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(6): 1203-1210.

[责任编辑 赵慧亮]