

本文引用: 黄 劲, 张 越, 曾华婷, 刘碧霞, 杨锐培, 徐伟龙. 多技术整合解析四黄液抗炎作用及其机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(6): 1108–1120.

多技术整合解析四黄液抗炎作用及其机制

黄 劲¹, 张 越¹, 曾华婷¹, 刘碧霞¹, 杨锐培^{1,2*}, 徐伟龙^{1*}

1. 深圳市平乐骨科医院(深圳市坪山区中医院), 广东 深圳 518001;

2. 深圳市中医院, 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033

〔摘要〕 **目的** 基于药代动力学、非靶向代谢组学、网络药理学及分子对接等整合策略, 系统探究四黄液的抗炎药效及其作用机制。**方法** 采用 Swiss ADME 平台进行药代动力学预测, 评估四黄液主要活性成分的口服生物利用度。将 30 只小鼠随机分为空白组(生理盐水)、四黄液 0.125 g/kg 组(四黄液 0.125 g/kg)、四黄液 0.5 g/kg 组(四黄液 0.5 g/kg)、四黄液 2 g/kg 组(四黄液 2 g/kg)、四黄液 8 g/kg 组(四黄液 8 g/kg)、四黄液 16 g/kg 组(四黄液 16 g/kg), 每组 5 只, 每日灌胃给药, 连续 10 d, 确定四黄液的给药剂量范围。将 50 只小鼠随机分为空白组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、阳性药组(阿司匹林 100 mg/kg)、四黄液低剂量组(四黄液 1 g/kg)和四黄液高剂量组(四黄液 5 g/kg), 每组 10 只, 每日灌胃给药, 连续 10 d。通过二甲苯诱导小鼠耳肿胀试验、角叉菜胶诱导小鼠足部肿胀试验和乙酸诱导小鼠扭体试验评价四黄液的抗炎作用。采用超高效液相色谱-串联质谱进行非靶向代谢组学分析, 以鉴定差异代谢物并进行通路富集分析。网络药理学筛选四黄液核心抗炎靶点并进行 GO 功能注释及 KEGG 通路富集解析。基于 Metabo-Analyst 6.0 平台, 采用皮尔逊和斯皮尔曼相关系数进行代谢物-蛋白-疾病关联网络分析。分子对接分析四黄液关键活性成分与核心抗炎靶点的结合情况。Western blot 验证四黄液对核因子 κ B(NF- κ B)通路的作用。**结果** 药代动力学评估显示, 芦荟大黄素、黄芩素、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、巴马汀、大黄酸、槲皮素 8 种主要活性成分具有良好的口服生物利用度, 因此本研究选择口服给药途径。四黄液各剂量组(0.125–8 g/kg)的存活率及体质量与空白组相比, 均无显著差异($P>0.05$), 因此选定 1 g/kg 和 5 g/kg 为后续实验给药的低、高剂量组。与空白组比较, 模型组小鼠的耳肿胀率和耳质量差异率均升高($P<0.01$), 扭体次数、水肿程度均加重($P<0.01$), 肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和前列腺素 E2(PGE2)水平均升高($P<0.01$)。与模型组比较, 阳性药组及四黄液低、高剂量组小鼠耳部肿胀率和耳质量差异率均降低($P<0.05$, $P<0.01$), 水肿程度均减轻($P<0.01$), TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平均降低($P<0.05$, $P<0.01$); 阳性药组及四黄液高剂量组小鼠扭体次数减少($P<0.01$)。与阳性药组比较, 四黄液低、高剂量组小鼠扭体次数、水肿程度均增加($P<0.05$, $P<0.01$), TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平均升高($P<0.01$); 四黄液低剂量组小鼠耳质量差异率升高($P<0.05$)。与四黄液低剂量组比较, 四黄液高剂量组小鼠扭体次数减少($P<0.05$), 水肿程度缩小($P<0.05$), TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平均降低($P<0.01$)。非靶向代谢组学共鉴定出 29 个差异代谢物, 通路富集分析显示, 花生四烯酸代谢、亚油酸代谢、鞘氨醇代谢及组氨酸代谢是与四黄液抗炎作用密切相关的核心代谢通路。网络药理学筛选出 150 个抗炎潜在靶点, 其中前 10 的核心靶点为: IL-6、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1、TNF、肿瘤蛋白 p53、IL-1 β 、血管内皮生长因子 A、Jun 原癌基因、胱天蛋白酶-3、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、基质金属蛋白酶 9。KEGG 富集分析提示 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、IL-17、TNF 及磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等通路与抗炎作用关联密切。代谢物-蛋白-疾病关联网络揭示花生四烯酸代谢处于核心位置, 其代谢产物与 NF- κ B 通路蛋白 TNF、IL-1 β 及 NF- κ B 抑制因子 α 显著相关。分子对接结果显示, 黄连碱与 IL-6、IL-1 β 、TNF、PTGS2 靶点的结合能均低于 $-7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 且与靶点氨基酸残基形成稳定氢键。与空白组比较, 模型组磷酸化 NF- κ B p65(p-NF- κ B p65)、磷酸化 I κ B 激酶(p-IKK) α 、p-IKK β 蛋白表达水平均升高($P<0.01$); 与模型组比较, 阳性药组和四黄液低、高剂量组 p-NF- κ B p65、p-IKK α 、p-IKK β 蛋白表达水平均降低($P<0.01$); 与阳性药组比较, 四黄液低剂量组 p-NF- κ B p65、p-IKK α 、p-IKK β 蛋白表达水平均升高($P<0.01$); 与四黄液低剂量组比较, 四黄液高

〔收稿日期〕2026-03-13

〔基金项目〕广东省中医药局项目(20241276); 深圳市坪山区卫生系统研究基金(202283, 2024512, 2024506); 深圳市中医药学会科研项目(2024107)。

〔通信作者〕* 徐伟龙, 男, 博士, 副主任医师, E-mail: xuweilong@szpygskyyppsoz.wecom.work; 杨锐培, 男, 博士, 硕士研究生导师, E-mail: yrp1986@163.com。

剂量组 p-NF- κ B p65、p-IKK α 、p-IKK β 蛋白表达水平均降低($P<0.01$)。结论 四黄液可能通过调节由花生四烯酸等代谢通路与 NF- κ B 通路所构成的“代谢-免疫”调控网络,直接或间接发挥抗炎作用。

[关键词] 四黄液; 抗炎; 药代动力学; 网络药理学; 分子对接; 非靶向代谢组学; 花生四烯酸代谢; NF- κ B 通路

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.06.003

Multi-technology integration elucidates the anti-inflammatory effects and mechanisms of Sihuang Solution

HUANG Jin¹, ZHANG Yue¹, ZENG Huating¹, LIU Bixia¹, YANG Ruipei^{1,2*}, XU Weilong^{1*}

1. Shenzhen Pingle Orthopedic Hospital (Shenzhen Pingshan District Hospital of Traditional Chinese Medicine), Shenzhen, Guangdong 518001, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518033, China

[Abstract] **Objective** To systematically explore the anti-inflammatory effects and mechanism of action of Sihuang Solution (SHS) through an integrated strategy combining pharmacokinetics, untargeted metabolomics, network pharmacology, and molecular docking. **Methods** The oral bioavailability of major active components was predicted using the SwissADME platform. To determine the SHS dosage range, 30 mice were randomly divided into a blank group (saline) and five SHS groups (0.125, 0.5, 2, 8, and 16 g/kg; $n=5$), administered intragastrically once daily for 10 consecutive days. Subsequently, 50 mice were randomly assigned to blank group (saline), model group (saline), positive control group (aspirin, 100 mg/kg), and low- and high-dose SHS groups (1 g/kg and 5 g/kg) ($n=10$), treated intragastrically for 10 consecutive days. Anti-inflammatory effects were evaluated using xylene-induced ear edema, carrageenan-induced paw edema, and acetic acid-induced writhing tests. Untargeted metabolomics was performed by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) to identify differential metabolites and conduct pathway enrichment analysis. Network pharmacology was employed to screen core anti-inflammatory targets and to perform GO and KEGG pathway enrichment analyses. Metabolite-protein-disease correlation analysis was carried out on the Metabo Analyst 6.0 platform using Pearson and Spearman correlation coefficients. Molecular docking was applied to assess the binding of core active components to key anti-inflammatory targets. Western blot was used to validate the effects of SHS on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway. **Results** Pharmacokinetic evaluation revealed that eight major active constituents—aloe-emodin, baicalein, baicalin, berberine, coptisine, palmatine, rhein, and quercetin—exhibited good gastrointestinal absorption and favorable oral bioavailability, supporting the oral administration route. Subsequently, toxicity evaluation showed that there were no significant differences in survival rate or body weight between the SHS groups (0.125–8 g/kg) and the blank group ($P>0.05$). Accordingly, 1 g/kg and 5 g/kg were selected as the low and high doses for subsequent experiments. Compared with the blank group, the model group showed significant increases in ear swelling rate, ear weight difference ratio, writhing count, edema severity ($P<0.01$), and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and prostaglandin E2 (PGE2) ($P<0.01$). Compared with the model group, the positive control, low- and high-dose SHS groups exhibited marked decreases in ear swelling rate, ear weight difference ratio ($P<0.05$, $P<0.01$), edema severity ($P<0.01$), and the levels of TNF- α , IL-1 β , and PGE2 ($P<0.05$, $P<0.01$), the positive control and the high-dose SHS groups showed a reduction in the writhing count ($P<0.01$). Compared with the positive control group, the low- and high-dose SHS groups exhibited significantly increased writhing count and edema severity ($P<0.05$, $P<0.01$), as well as elevated levels of TNF- α , IL-1 β , and PGE2 ($P<0.01$). Additionally, the ear weight difference ratio was significantly higher in the low-dose SHS group ($P<0.05$). Compared with the low-dose SHS group, the high-dose SHS group showed significantly reduced writhing count and edema severity ($P<0.05$), along with decreased levels of TNF- α , IL-1 β , and PGE2 ($P<0.01$). Untargeted metabolomics identified 29 differential metabolites; pathway enrichment analysis indicated that arachidonic acid metabolism, linoleic acid metabolism, sphingosine metabolism, and histidine metabolism are core pathways closely linked to the anti-inflammatory effects of SHS. Network pharmacology yielded 150 potential anti-inflammatory targets, of which the top ten core targets were identified as: IL-6, AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), TNF, tumor protein p53 (TP53), IL-1 β , vascular endothelial growth factor A

(VEGFA), Jun proto-oncogene (JUN), caspase-3 (CASP3), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and matrix metalloproteinase 9 (MMP9). KEGG pathway enrichment analysis suggested that the NF- κ B, mitogen-activated protein kinase (MAPK), IL-17, TNF, and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) pathways are closely associated with the anti-inflammatory effects. The metabolite-protein-disease network placed arachidonic acid metabolism at the center, with its metabolites significantly correlated with the NF- κ B pathway proteins TNF, IL-1 β , and NF- κ B inhibitor α . Molecular docking revealed that coptisine displayed binding energies below $-7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ with IL-6, IL-1 β , TNF, and PTGS2, forming stable hydrogen bonds with key amino acid residues. The protein expression of phosphorylated NF- κ B p65 (p-NF- κ B p65), phosphorylated I κ B kinase (p-IKK- α), and p-IKK β was significantly upregulated in the model group compared with the blank group ($P < 0.01$) and was downregulated in the positive control, low- and high-dose SHS groups ($P < 0.01$) compared with the model group. Furthermore, the expression levels of these phosphorylated proteins were significantly higher in the low-dose SHS group than in the positive control group ($P < 0.01$), and were lower in the high-dose SHS group compared with the low-dose SHS group ($P < 0.01$). **Conclusion** SHS may exert direct or indirect anti-inflammatory effects by modulating a "metabolism-immunity" regulatory network composed of metabolic pathways, such as arachidonic acid metabolism and the NF- κ B signaling pathway.

[**Keywords**] Sihuang Solution; anti-inflammation; pharmacokinetics; network pharmacology; molecular docking; untargeted metabolomics; arachidonic acid metabolism; NF- κ B pathway

非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和糖皮质激素类药物是治疗炎症性疾病最常用的两类药物。然而,NSAIDs对胃肠道刺激性较大,并可增加心血管事件风险^[1-2];长期应用糖皮质激素则可能引起骨质疏松、股骨头坏死以及免疫抑制继发感染等不良反应^[3-4]。与上述药物相比,四黄液由黄连、黄芩、黄柏、大黄配伍而成,源于经典名方四黄散,长期临床应用已证实其疗效确切且安全性高,具有显著优势^[5-7]。现代药理学研究表明,黄连、黄芩、黄柏、大黄中含有多种抗炎活性成分,可通过调控核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等炎症通路发挥抗炎作用^[8-10]。然而,这些研究多集中于单味药或其活性成分层面,四黄液复方整体抗炎作用机制尚未得到系统阐明。因此,亟须借助系统药理学手段深入解析四黄液抗炎的作用机制。与传统单靶点药物模式相比,网络药理学通过构建“成分-靶点-通路”网络,可系统阐释中药复方“多成分、多靶点、多通路”的协同作用机制^[11];代谢组学能同时对数百至数千种代谢物进行全景分析,揭示复方通过调节关键代谢节点实现整体调控的科学内涵^[12]。基于此,本研究拟整合药代动力学、网络药理学、分子对接、非靶向代谢组学,系统阐明四黄液抗炎的作用机制,为其临床应用与新药开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF级雄性ICR小鼠,体质量18~22 g,购于广州中医药大学大学城校区动物实验中心,动物许可证号:SYXK(粤)2023-0342。动物实验已由广州中医药大学动物伦理委员会审核通过,伦理批准号:20250204003。饲养环境如下:温度20~26℃,相对湿度40%~70%,通风换气8~12次/h。

1.2 药物

四黄液药物组成:黄连12 g、黄芩18 g、黄柏18 g、大黄6 g,均购自广州至信药业股份有限公司(批号:250611、250412、20241213、20250304),经中国药科大学黄芳教授鉴定为正品,符合2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)标准,由深圳市平乐骨科医院(深圳市坪山区中医院)制剂室水煎配制。

1.3 试剂

甲醇、乙腈、甲酸、L-2-氯丙氨酸、酮洛芬、乙酸铵、角叉菜胶(美国Merck公司,批号:34860、34851、FX0440、485861、K1751、73594、C1013);二甲苯、乙酸(南京化学试剂股份有限公司,批号:C0430530223、C0680670124);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)ELISA试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,货号:H052-M-48、H002-1-2、H099-1-2);磷酸化NF- κ B p65(phos-

phorylated NF- κ B p65, p-NF- κ B p65)、磷酸化I κ B 激酶(phosphorylated I κ B kinase, p-IKK) α , p-IKK β 以及甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(英国 Abcam公司,批号: ab283716、ab32041、ab124957、ab8245);极超敏ECL 化学发光试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、HRP 标记的山羊抗鼠二抗、HRP 标记的山羊抗兔二抗(上海碧云天生物技术有限公司,批号:111423240314、Z928240816、011623230720、030623230711)。

1.4 主要仪器

高速冷冻离心机(日本 Kubota 公司,型号:5810R)、超低温冰箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,型号:702)、高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司,型号:5430R)、涡旋混合器(上海隐智科学仪器有限公司,型号:V7)、超高效液相系统(美国 Agilent 公司,型号:1290 Infinity II)、四极杆-飞行时间质谱联用仪(美国 Agilent 公司,型号:6545A)、UPLC BEH C18 色谱柱(美国 Waters 公司,1.8 μ m,2.1 mm $\times$ 100 mm)、氮吹仪[安简(北京)科技有限公司,型号:BT-II]。

1.5 四黄液主要活性成分的药代动力学评估

本研究以 2025 年版《中国药典》和现代药理学研究为基础,结合网络药理学节点度(Degree 值)筛选四黄液的主要活性成分,以评估其生物利用度及胃肠道吸收特性,从而确定适宜给药途径。采用 Swiss ADME 平台(<http://www.swissadme.ch/>)进行药代动力学预测,并通过 BOILED-egg 图分析胃肠道吸收与脑渗透性,结合生物利用度雷达图评估口服生物利用度。

1.6 实验剂量筛选

本实验动物的给药剂量是基于临床等效剂量换算并结合相关参考文献设定^[13-16]。将 30 只小鼠随机分为 6 组,每组 5 只,分别为:空白组(生理盐水)、四黄液 0.125 g/kg 组(四黄液 0.125 g/kg)、四黄液 0.5 g/kg 组(四黄液 0.5 g/kg)、四黄液 2 g/kg 组(四黄液 2 g/kg)、四黄液 8 g/kg 组(四黄液 8 g/kg)、四黄液 16 g/kg 组(四黄液 16 g/kg),每日灌胃给药,连续 10 d。通过动态监测小鼠体质量变化、存活率及排泄物性状等指标,综合评价四黄液的亚急性毒性,确定四黄液的给药剂量范围。

1.7 二甲苯诱导小鼠耳肿胀试验

50 只小鼠随机均分为 5 组,每组 10 只,分别为:空白组(生理盐水)、模型组(生理盐水)、阳性药组(阿司匹林,100 mg/kg)、四黄液低剂量组(四黄液 1 g/kg)和四黄液高剂量组(四黄液 5 g/kg),每日灌胃给

药,连续 10 d。末次给药后,空白组小鼠左右耳前后两面均匀涂抹 30 μ L 生理盐水。其他组小鼠左耳前后两面均匀涂抹 30 μ L 二甲苯致炎,右耳同法涂抹等量生理盐水为对照。1 h 后颈椎脱臼处死,用直径 8 mm 打孔器于双耳相同部位取耳片,称重并测厚度,计算耳肿胀率和耳质量差异率^[17]。

1.8 角叉菜胶诱导小鼠足部肿胀实验

分组及给药同 1.7。小鼠给药 30 min 后,除空白组外,其余各组小鼠左后足爪皮下注射 1%角叉菜胶生理盐水混悬液 30 μ L。于注射 7 h 后用数显游标卡尺测量足爪厚度[水肿程度(%)=(Tt-T0)/T0 $\times$ 100%,其中 T0 为致炎前厚度,Tt 为致炎后各时间点厚度]^[18]。实验结束后,毛细血管采血,静置离心后采集血清,通过 ELISA 检测 TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平,麻醉处死小鼠,采集左足爪组织用于作用机制研究。

1.9 乙酸诱导小鼠扭体实验

分组及给药同 1.7。小鼠给药 30 min 后,腹腔注射 0.7%乙酸溶液(10 mL/kg),然后将小鼠置于透明观察容器中。自乙酸注射后 5 min 开始,持续 15 min 记录每只小鼠的扭体反应次数^[19]。

1.10 非靶向代谢组学分析

收集角叉菜胶致炎小鼠的血清样本,经预处理后用于非靶向代谢组学分析。色谱分离采用 1290 Infinity II 超高效液相系统,配备 UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(1.8 μ m,2.1 mm $\times$ 100 mm)。流动相:正离子模式下,A 相为 0.1%甲酸水溶液,B 相为 0.1%甲酸乙腈溶液;负离子模式下,A 相为 10 mmol $\cdot$ L⁻¹ 乙酸铵水溶液,B 相为 10 mmol $\cdot$ L⁻¹ 乙酸铵乙腈溶液。梯度洗脱程序如下:0~1 min,99%~90% A;1~3 min,90%~30% A;3~8 min,30%~15% A;8~9 min,15%~0% A;9~15 min,0% A。流速 0.4 mL $\cdot$ min⁻¹,柱温 30 $^{\circ}$ C,进样室温度 30 $^{\circ}$ C,进样量 10 μ L。

质谱检测采用四极杆-飞行时间质谱联用仪。参数设置如下:干燥气(N₂)流速 8 L $\cdot$ min⁻¹,温度 320 $^{\circ}$ C;喷雾针压力 35 psig;毛细管电压 3000 V;Skimmer 电压 65 V;八极杆电压 750 V,Fragmentor 电压 100 V。正离子模式下,以 254.2806(酮洛芬)和 299.75(L-苯丙氨酸)为参比离子进行实时质量校准。质谱采集范围 m/z 20~1000;二级质谱碰撞电压设为 0.00、10.00、20.00、40.00 V,扫描频率 1.5 图 $\cdot$ s⁻¹。

原始数据经 DA reprocessor 软件转换为.mzData 格式,峰阈值设为 1 000。利用 R 语言 XCMS 包进行峰识别、过滤及对齐,生成包含质荷比、保留时间和峰强度的三维数据矩阵。数据处理包括数据过滤、标准化、变化倍数与 *t* 检验显著性分析及主成分分析。

统计分析及作图借助 MetaboAnalyst 6.0 平台(<https://www.metaboanalyst.ca/>)、SPSS 22.0 和 GraphPad Prism 6.0 软件完成。

将差异代谢物与 METLIN 数据库、HMDB 数据库及参考文献报道的二级质谱图进行 MS/MS 匹配度比对,鉴定差异代谢物。将鉴定得到的差异代谢物通过 MetaboAnalyst 6.0 平台进行通路富集分析^[11-12]。

1.11 网络药理学分析

四黄液活性成分及其靶点通过 TCMSP 数据库检索获取,成分筛选标准设定为口服生物利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18^[20]。炎症相关靶点以“inflammation”为检索词,从 GeneCards 及 OMIM 数据库中收集,所得基因名称经 UniProt 数据库统一校正。药物与疾病交集靶点提交至 STRING 平台(<https://string-db.org/>),构建 PPI 网络,利用 Cytoscape 3.8.1 软件进行拓扑学分析,以介数中心性、度中心性和接近中心性三者中位数为阈值,筛选核心靶点。基于 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)对核心靶点开展 GO 功能注释及 KEGG 通路富集解析。

1.12 代谢物-蛋白-疾病关联网络分析

首先,基于 MetaboAnalyst 6.0 平台构建代谢物-蛋白-疾病表型关联网络;其次,采用皮尔逊和斯皮尔曼相关系数分析差异代谢物与目标蛋白的相关性;最后,整合上述结果,筛选关键代谢通路、核心靶蛋白及关键差异代谢物。

1.13 分子对接分析

通过 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取核心成分的化学结构,并利用 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获取受体蛋白的 PDB 格式文件。配体和受体蛋白结合的活性口袋通过相关文献确定^[21-22]。将化合物配体文件与受体文件经 AutoDock Tools 软件处理后,再利用 AutoDock 软件进行分子对接,记录分子对接结合能,最终对接结果通过 PyMOL 软件进行可视化。

1.14 Western blot 分析

将角叉菜胶诱导的小鼠左足爪组织匀浆后加入 RIPA 裂解液充分裂解后离心,取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,加入 5% 脱脂牛奶于室温封闭 2 h,分别加入 GAPDH(1:1 000)、p-IKK-β(1:1 000)、p-IKK-α(1:1 000)、p-NF-κB p65(1:1 000)抗体,4 ℃ 孵育过夜;TBST 洗涤后,加入二抗,室温孵育 2 h;加入 ECL 发光试剂显影,以 GAPDH 为内参校正,用 ImageJ 软件计算相关蛋白

的表达量。

1.15 统计学分析

采用 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计学分析,计量资料采用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。数据符合正态分布且方差齐,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较采用独立样本 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四黄液主要活性成分的药代动力学评估

本研究以《中国药典》和现代药理学研究为基础,结合网络药理节点度(Degree 值)筛选出芦荟大黄素、黄芩素、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、巴马汀、大黄酸、槲皮素 8 种成分作为四黄液的主要活性成分。各主要成分的 BOILED-Egg 图和生物利用度雷达图表明,四黄液主要活性成分在胃肠道吸收良好,具有良好的口服生物利用度,因此,本研究选择口服给药途径。详见图 1。

2.2 四黄液剂量筛选及其对 3 种炎症模型小鼠抗炎药效的影响

与空白组比较,四黄液各剂量组的存活率及体重均无显著差异($P > 0.05$)。经观察,仅在 16 g/kg 剂量组偶见粪便量轻度增加及粪便性状轻度变软现象,未发现其他显著毒性反应或器官功能异常指标。因此,本研究认为 0.125~8 g/kg 剂量范围为安全剂量区间。基于疗效与安全性的平衡关系,结合剂量梯度筛选,最终选定 1 g/kg 与 5 g/kg 的四黄液作为后续实验给药的低、高剂量组。与空白组比较,模型组小鼠的耳肿胀率、耳质量差异率均升高($P < 0.01$),扭体次数增加($P < 0.01$)。与模型组比较,阳性药组和四黄液高剂量组小鼠耳肿胀率、耳质量差异率均降低($P < 0.01$),扭体次数减少($P < 0.01$);四黄液低剂量组小鼠耳肿胀率、耳质量差异率均降低($P < 0.05$)。与阳性药组比较,四黄液低剂量组小鼠耳质量差异率升高($P < 0.05$),扭体次数增加($P < 0.01$);四黄液高剂量组小鼠扭体次数增加($P < 0.05$);与四黄液低剂量组比较,四黄液高剂量组小鼠扭体次数减少($P < 0.05$)。详见图 2。

与空白组比较,模型组小鼠水肿程度增加($P < 0.01$),TNF-α、IL-1β 和 PGE2 水平均升高($P < 0.01$);与模型组比较,阳性药组及四黄液低、高剂量组小鼠水肿程度均减轻($P < 0.01$),TNF-α、IL-1β 和 PGE2 水平均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与阳性药组比较,四黄液低、高剂量组小鼠水肿程度均加重($P < 0.01$),



图 1 四黄液主要活性成分的药代动力学评估

Fig.1 Pharmacokinetic evaluation of major bioactive constituents in SHS

注:A-H. 芦荟大黄素、黄芩素、黄芩苷、小檗碱、黄连碱、巴马汀、大黄酸、槲皮素的 BOILED-Egg 图和生物利用度雷达图。BOILED-Egg 图中化合物的点落在黄色圈中表明胃肠道吸收极好,落在白色圈内表明胃肠道吸收良好,落在灰色范围内表明胃肠道吸收较差。

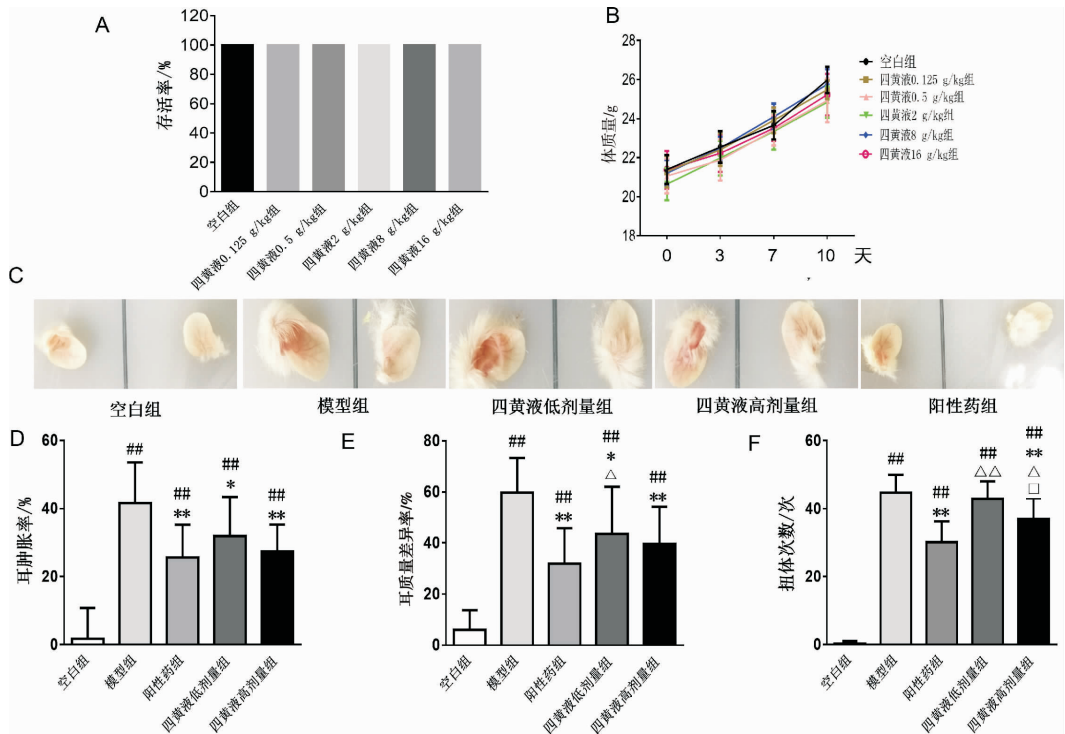


图 2 四黄液剂量筛选及对小鼠耳肿胀、扭体次数的影响

Fig.2 Dose screening of SHS and its effects on ear swelling and writhing responses in mice

注:A.不同剂量四黄液对正常小鼠存活率的影响;B.不同剂量四黄液对正常小鼠体质量的影响;C.四黄液对二甲苯诱导小鼠耳肿胀模型的影响;D.四黄液对二甲苯诱导小鼠耳肿胀率的影响;E.四黄液对二甲苯诱导小鼠耳质量差异率的影响;F.四黄液对乙酸诱导小鼠扭体次数的影响。与空白组比较,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与阳性药组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与四黄液低剂量组比较,□ $P<0.05$ 。

TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平均升高($P<0.01$);与四黄液低剂量组比较,四黄液高剂量组小鼠水肿程度

减轻($P<0.05$),TNF- α 、IL-1 β 和 PGE2 水平均降低($P<0.01$)。详见图 3。

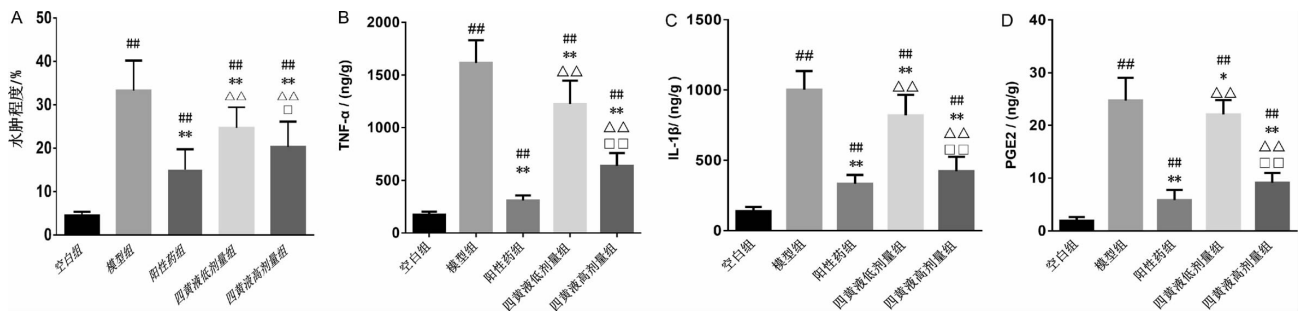


图3 四黄液对小鼠足肿胀的影响

Fig.3 Effects of SHS on paw edema in mice

注:A.四黄液对角叉莱胶诱导小鼠水肿程度的影响;B-D.四黄液对小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、PGE2水平的影响。与空白组比较,## $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与阳性组比较,ΔΔ $P<0.01$;与四黄液低剂量组比较,□ $P<0.05$,□□ $P<0.01$ 。

2.3 四黄液抗炎非靶向代谢组学分析

通过比较空白组、模型组、四黄液组的血清代谢轮廓,验证炎症病理状态对四黄液体内代谢过程的影响,分析由疾病模型所引起的药物代谢谱的特异性变化。PLS-DA得分图显示,空白组、模型组与四黄液组组内样本聚集良好,组间样本呈现明显分离,表明各组间血清代谢物存在显著差异。进一步观察发现,四黄液组在PLS-DA得分图中位置偏离模型组,向空白组靠拢,提示四黄液对炎症模型小鼠的机体代谢紊乱具有显著调节作用。详见图4A-B与4D-E。以“adjusted p value <0.05 ,FC >1.5 ”为阈值筛选差异代谢物,相应火山图结果显示,正离子模式下,模型组和四黄液组间共存在1 679个差异代谢物,其中上调54个,下调107个;负离子模式下,模型组和四黄液组间共存在785个差异代谢物,其中上调46个,下调92个。详见图4C、F。通过整

合HMDB与METLIN数据库,最终共鉴定出29个差异代谢物,其中上调14个,下调5个。具体结果详见表1。这些代谢物主要涉及能量代谢、氨基酸代谢与脂代谢等代谢过程。差异代谢物层次聚类热图表明,这29个差异代谢物的水平在模型组与四黄液组间存在显著差异;差异代谢物相关性热图表明,各代谢物之间关联密切。详见图5A-B。基于MetaboAnalyst 6.0平台对上述差异代谢物进行通路富集分析,共获得24条显著富集的代谢通路,其中花生四烯酸代谢、亚油酸代谢、鞘氨醇代谢以及组氨酸代谢是与四黄液抗炎作用密切相关的四条核心代谢通路。详见图5C。

2.4 四黄液抗炎网络药理学分析

基于TCMSP等数据库预测获得四黄液相关靶点406个,通过GeneCards等数据库收集炎症相关靶点2 781个。经交集分析,共筛选出150个四黄液

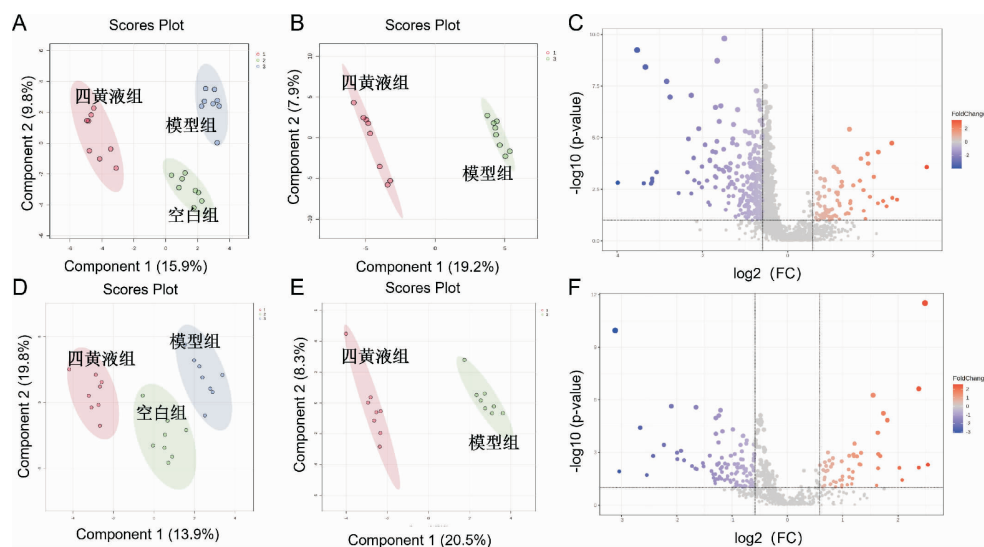


图4 血清代谢物的PLS-DA得分图与火山图

Fig.4 PLS-DA score plots and volcano plots of serum metabolites

注:A-C.正离子模式下空白组、模型组与四黄液组血清代谢物的PLS-DA得分图和火山图;D-F.负离子模式下空白组、模型组与四黄液组血清代谢物的PLS-DA得分图和火山图。

表 1 差异代谢物信息
Table 1 Information for differential metabolites

序号	差异代谢物	HMDB 编号	分子式	保留时间	分子量	离子模式	VIP 值	变化
1	乳酸	HMDB0000190	C ₃ H ₆ O ₃	2.933	89.020 0	+	0.254	↓
2	组氨酸	HMDB0000177	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	2.850	155.154 6	+	3.696	↑
3	对香豆酸	HMDB02035	C ₉ H ₆ O ₃	1.135	164.047 3	+	1.938	↑
4	吡啶丙烯酸	HMDB00734	C ₁₁ H ₉ N ₂ O ₂	2.252	187.063 3	+	3.346	↑
5	L-色氨酸	HMDB00929	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	1.024	204.089 9	+	0.108	↓
6	γ-亚麻酸	HMDB0003073	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	9.127	278.224 6	+	0.202	↓
7	亚油酸	HMDB00673	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	7.333	280.240 2	+	0.222	↓
8	10E,12Z-十八碳二烯酸	HMDB0005048	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	8.683	280.240 2	+	0.157	↓
9	油酸	HMDB0000207	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	8.483	282.255 9	+	0.147	↓
10	二十碳五烯酸	HMDB0001999	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	4.967	303.231 4	+	0.283	↓
11	花生四烯酸	HMDB0001043	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	5.215	304.466 9	+	0.159	↓
12	亚油酰肉碱	HMDB0006461	C ₂₈ H ₄₅ NO ₄	8.283	423.334 9	+	0.137	↓
13	20-羟基白三烯 E4	HMDB0012639	C ₂₃ H ₃₇ NO ₆ S	7.983	455.610 0	+	0.125	↓
14	溶血磷脂酰胆碱[20:4(8Z,11Z,14Z,17Z)]	HMDB0010396	C ₂₈ H ₅₀ NO ₇ P	4.567	543.332 5	+	0.287	↑
15	溶血磷脂酰胆碱(20:3/0:0)	HMDB0010393	C ₂₈ H ₅₂ NO ₇ P	10.952	545.688 7	+	0.107	↑
16	琥珀酸	HMDB0000254	C ₄ H ₆ O ₄	1.033	118.026 6	-	4.103	↑
17	焦谷氨酸	HMDB0000267	C ₅ H ₇ NO ₃	2.733	129.114 0	-	2.108	↑
18	2-酮基己酸	HMDB0001864	C ₆ H ₁₀ O ₃	1.921	130.063 0	-	1.928	↑
19	L-异亮氨酸	HMDB0000172	C ₆ H ₁₃ NO ₂	1.483	131.094 6	-	0.153	↓
20	1-甲基烟酰胺	HMDB0000699	C ₇ H ₉ N ₂ O	2.133	137.159 2	-	0.242	↓
21	2-氨基苯甲酸乙酯	HMDB0033589	C ₉ H ₁₁ NO ₂	1.917	165.079 0	-	0.183	↓
22	L-酪氨酸	HMDB00158	C ₉ H ₉ NO ₃	1.112	181.073 9	-	2.224	↑
23	β-酪氨酸	HMDB0003831	C ₉ H ₉ NO ₃	0.902	181.073 9	-	6.428	↑
24	棕榈酸甲酯	HMDB0061859	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	9.033	270.450 7	-	0.113	↓
25	瘤胃酸	HMDB0003797	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	8.683	280.240 2	-	1.670	↑
26	反油酸	HMDB0000573	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	10.150	282.255 9	-	3.774	↑
27	鞘氨醇	HMDB0000252	C ₁₈ H ₃₇ NO ₂	3.467	299.491 9	-	0.194	↓
28	5(S)-羟基二十碳四烯酸	HMDB11134	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	4.933	320.235 1	-	3.039	↑
29	甘氨酸	HMDB0000138	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	11.324	465.622 7	-	2.138	↑

注: ↑.代谢物水平升高; ↓.代谢物水平降低。

抗炎潜在作用靶点。将交集靶点作为数据源,导入 STRING 平台绘制蛋白质相互作用网络,并利用 Cytoscape 3.8.1 软件实现可视化。依据节点度(Degree)值高低排序,筛选出排名前 10 的核心靶点:IL-6、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)、TNF、肿瘤蛋白 p53、IL-1β、血管内皮生长因子 A、Jun 原癌基因、胱天蛋白酶-3、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、基质金属蛋白酶 9。详见图 6A-B。

GO 功能富集分析显示,生物过程主要涵盖脂多糖介导的通路、细胞对活性氧/缺氧/TNF/脂多糖的响应、MAPK 级联正调控、蛋白质磷酸化正调控等;细胞组分则定位于核质、胞质溶胶、细胞质、细胞核、细胞外区域及间隙、大分子复合物;分子功能涉及肿

瘤坏死因子受体结合、磷脂酶激活、蛋白磷酸酶结合、细胞因子活性、蛋白激酶/酶结合、同源/通用蛋白结合等。KEGG 通路富集分析共识别出 110 条显著富集通路,其中与抗炎作用关联密切的包括NF-κB、MAPK、IL-17、TNF、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等通路。详见图 6C-D。

2.5 代谢物-蛋白-疾病关联网络分析

通过代谢物与代谢物之间网络分析发现,关键的代谢物彼此间相互作用形成复杂的调控网络,其中花生四烯酸是关键的代谢物,花生四烯酸相关的代谢途径是关键代谢途径;通过代谢物与目标蛋白之间的网络分析发现,花生四烯酸代谢相关的代谢物与炎症相关的蛋白形成复杂的调控网络;通过代

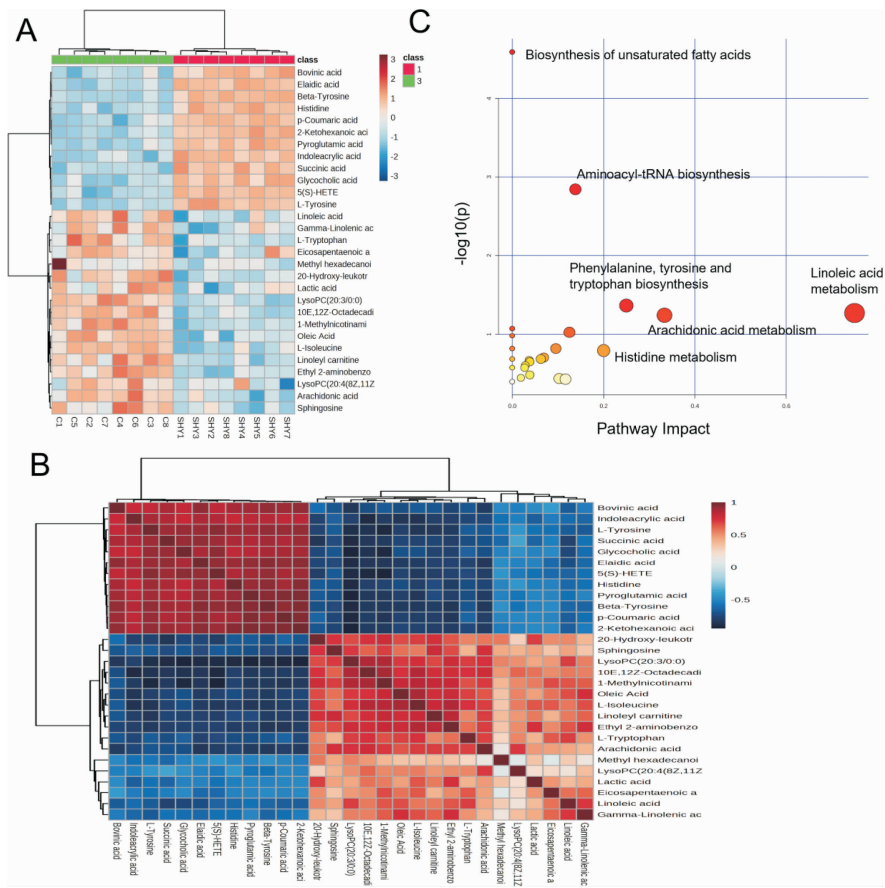


图 5 差异代谢物分析

Fig.5 Analysis of differential metabolites

注:A.差异代谢物层次聚类热图;B.差异代谢物相关性热图;C.差异代谢物通路富集分析。

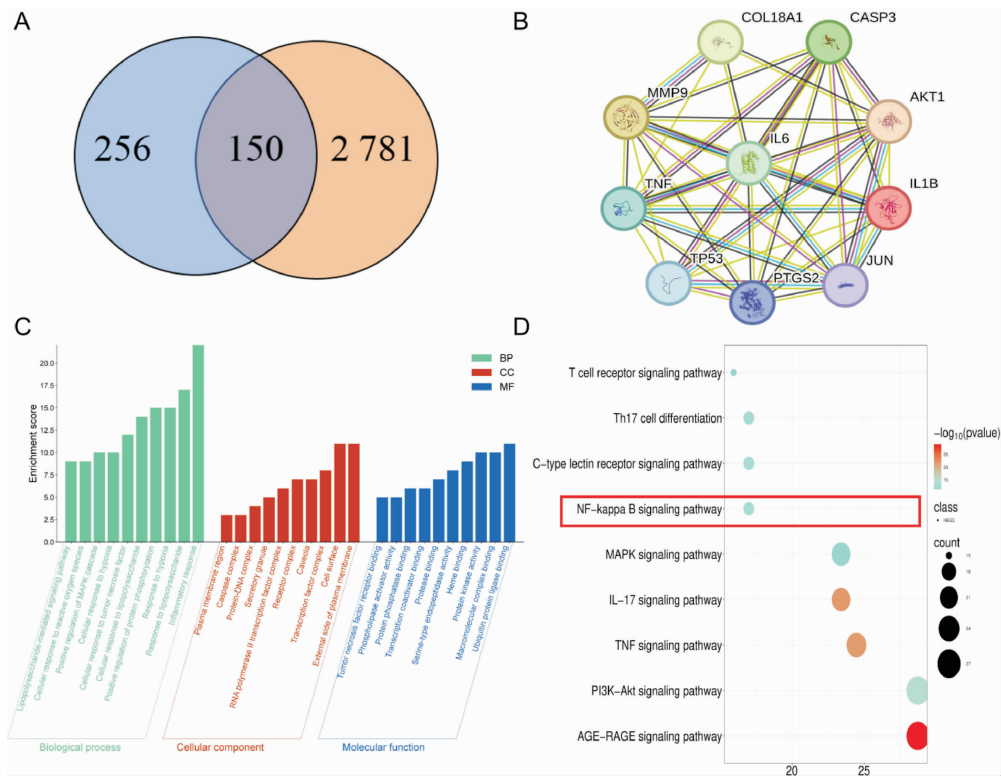


图 6 四黄液抗炎网络药理学分析

Fig.6 Network pharmacology analysis of the anti-inflammatory effects of SHS

注:A.四黄液抗炎潜在作用靶点的韦恩图;B.前 10 核心靶点的蛋白质相互作用网络;C.GO 功能富集分析;D.KEGG 通路富集分析。

代谢物-蛋白-疾病之间的网络分析发现,花生四烯酸代谢相关的代谢物、炎症相关的蛋白、炎症相关疾病形成复杂的调控网络。详见图 7A-C。通过皮尔逊和斯皮尔曼相关系数,分别分析代谢物与 NF- κ B 通路蛋白之间的相关性。结果显示,与花生四烯酸代谢密切相关的花生四烯酸、亚油酸、油酸及 5(S)-羟基二十碳四烯酸均与 NF- κ B 通路上的目标蛋白 TNF、IL-1 β 、NF- κ B 抑制因子 α (NF- κ B inhibitor α , NFKBIA)、PTGS2、血管细胞黏附分子 1、布鲁顿酪氨酸激酶呈显著相关,其中与 TNF、IL-1 β 、NFKBIA 的相关性尤为显著。详见图 7D-E。

2.6 四黄液关键活性成分和核心抗炎靶点的分子对接分析

本研究系统评估了芦荟大黄素、黄芩素、黄连碱及槲皮素与核心靶点(TNF、IL-6、IL-1 β 、PTGS2)的结合情况。4 种活性成分与靶点蛋白的结合能均低于-5 kcal·mol⁻¹,其中黄连碱与核心靶点结合能均低于-7 kcal·mol⁻¹,结合更稳定。详见图 8A。此外,黄连碱与 IL-6 的 GLN-28 形成键长 2.9Å 的氢键,与 IL-1 β 的 GLU-38 和 LYS-54 分别形成 3.1Å 和 3.3Å 的氢键,与 TNF 的 TYR-151 和 GLY-122 形

成 3.1Å 和 2.9Å 的氢键,与 PTGS2 的 GLN-457 形成 2.3Å 氢键。详见图 8B-E。

2.7 Western blot 分析四黄液对 NF- κ B 通路的影响

与空白组比较,模型组 p-IKK- β 、p-IKK- α 、p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平均升高($P<0.01$);与模型组比较,阳性药组和四黄液低、高剂量组 p-IKK- β 、p-IKK- α 、p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平均降低($P<0.01$);与阳性药组比较,四黄液低剂量组 p-IKK- β 、p-IKK- α 、p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平均升高($P<0.01$);与四黄液低剂量组比较,四黄液高剂量组 p-IKK- β 、p-IKK- α 、p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平均降低($P<0.01$)。详见图9。

3 讨论

四黄液源自传统方剂四黄散,由黄连、黄芩、黄柏、大黄等药物组成,具有清热燥湿、泻火解毒的功效。《理渝骈文·略言》云:“外治之理即内治之理,外治之药亦即内治之药”,提示四黄方内外施用均有药理学依据。然而,其抗炎药效的作用及其机制尚未系统阐明。因此,本研究基于多技术整合解析四黄液的抗炎作用及其机制。

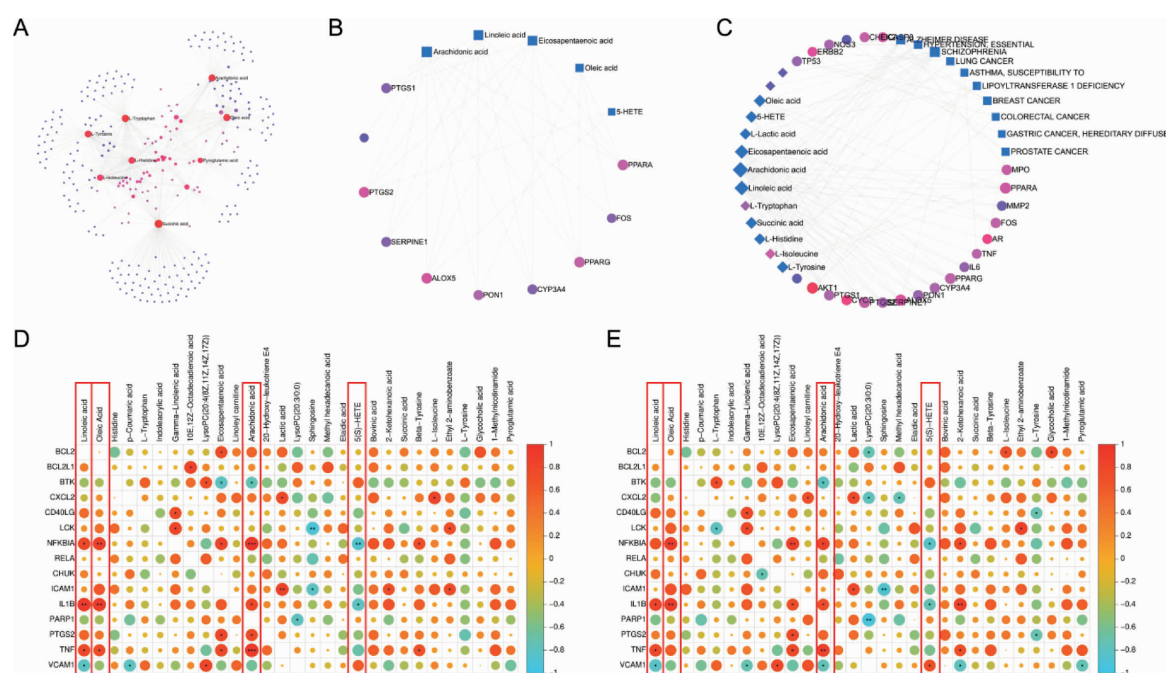


图 7 代谢物-蛋白-疾病关联网络分析

Fig.7 Correlation network analysis of metabolite-protein-disease

注:A.代谢物与代谢物网络分析;B.代谢物与目标蛋白网络分析;C.代谢物-蛋白-疾病网络分析;D.基于皮尔逊相关系数分析法分析代谢物与 NF- κ B 通路目标蛋白之间相关性;E.基于斯皮尔曼相关系数分析法分析代谢物与 NF- κ B 通路目标蛋白之间相关性。

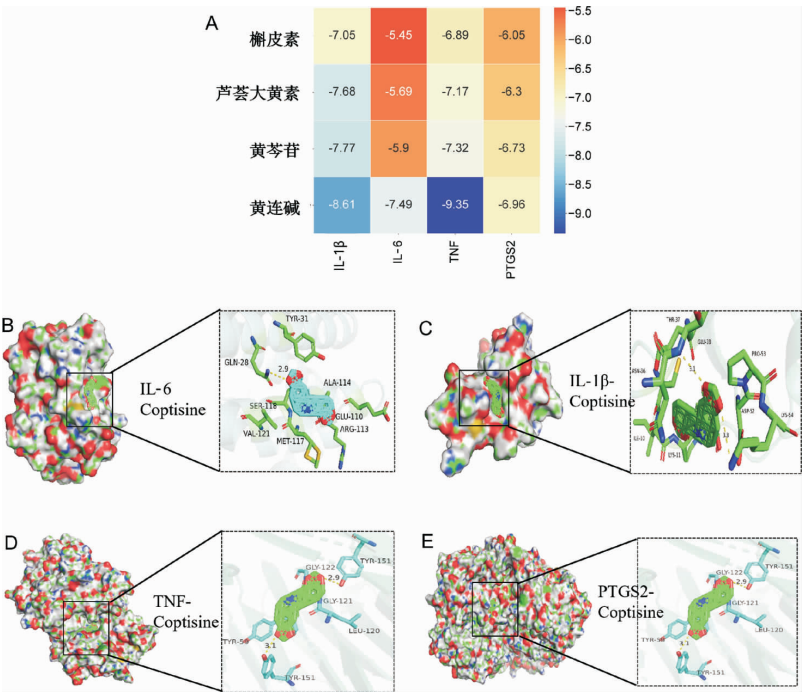


图 8 四黄液关键活性成分与核心抗炎靶点的分子对接分析

Fig.8 Molecular docking analysis of key active constituents of SHS with core anti-inflammatory targets
注:A.四黄液关键活性成分与核心靶点蛋白对接结合能热图;B-E.黄连碱与 IL-6、IL-1β、TNF 和 PTGS2 分子对接图。

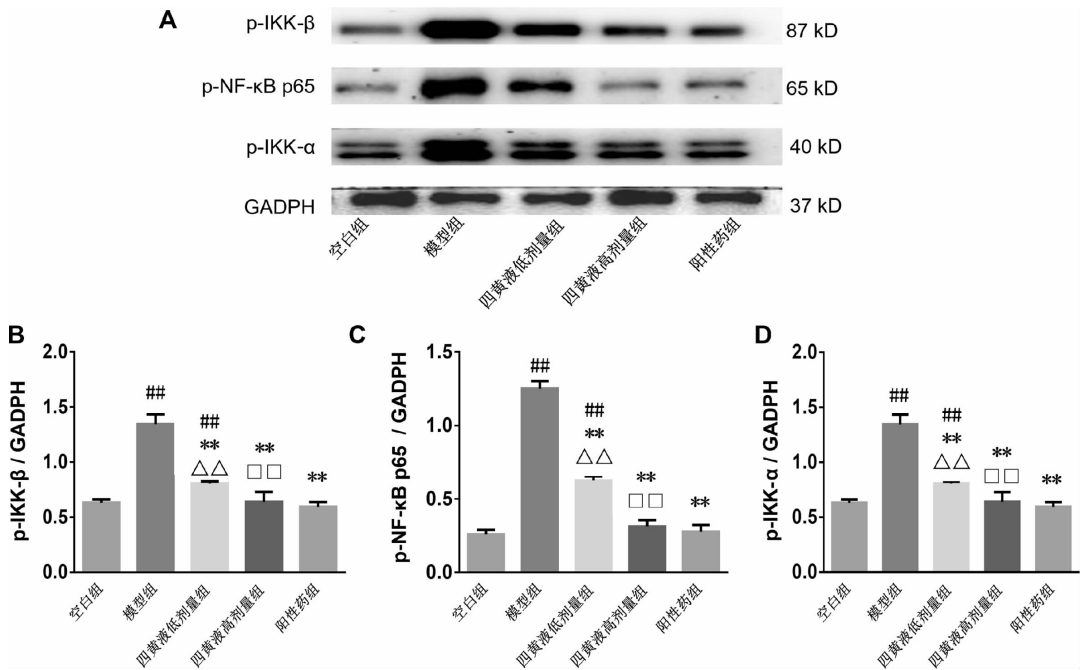


图 9 四黄液对 NF-κB 通路的影响

Fig.9 Effects of SHS on the NF-κB pathway

注:A.各组小鼠左足爪组织中 p-IKKβ、p-IKKα、p-NF-κB p65 蛋白条带图。B.各组小鼠左足爪组织中 p-IKKβ 蛋白表达水平比较;C.各组小鼠左足爪组织中 p-IKKα 蛋白表达水平比较;D.各组小鼠左足爪组织中 p-NF-κB p65 蛋白表达水平比较。与空白组比较,^{##}*P*<0.01;与模型组比较,^{**}*P*<0.01;与阳性药组比较,^{△△}*P*<0.01;与四黄液低剂量组比较,^{□□}*P*<0.01。

本研究采用 Swiss ADME 平台评估了四黄液中 8 种主要活性成分的口服生物利用度,结果表明,各成分在胃肠道内均吸收良好,为口服给药途径提供

了依据。在炎症模型中,四黄液能够显著减轻耳肿胀与疼痛反应,并降低血清中 TNF-α、IL-1β 和 PGE2 的水平。为探究其抗炎作用机制,本研究进一步整合

非靶向代谢组学与网络药理学进行分析。非靶向代谢组学分析显示,四黄液可显著调节花生四烯酸、亚油酸等 29 个差异代谢物,核心涉及花生四烯酸代谢、亚油酸代谢、鞘氨醇代谢以及组氨酸代谢通路;网络药理学分析则筛选出以 IL-6、AKT1、TNF、IL-1 β 为中心的抗炎靶点网络,这些靶点显著富集于 NF- κ B、MAPK 等炎症相关通路;代谢物-蛋白-疾病关联网络分析进一步揭示,花生四烯酸代谢在该网络中居于核心地位,其代谢产物与 NF- κ B 通路蛋白之间存在显著相关性。进一步的分子对接分析发现,芦荟大黄素、黄芩素、黄连碱及槲皮素 4 种活性成分与 TNF、IL-6、IL-1 β 、PTGS2 等核心抗炎靶点均能形成稳定的氢键结合;四黄液可显著下调左足爪组织中 p-IKK- β 、p-IKK- α 及 p-NF- κ B p65 的蛋白表达水平,从而有效阻断 NF- κ B 通路的激活。

研究表明,炎症的持续与放大与 NF- κ B 通路和花生四烯酸等代谢通路间的交互作用密切相关。研究表明,NF- κ B 通路花生四烯酸代谢通路可通过双向调控,构建起潜在的“代谢-免疫”协同网络,进而驱动炎症级联反应,加剧组织损伤^[23]。NF- κ B 是诱导 COX-2 和 5-脂氧合酶表达的关键转录因子,激活后可促进花生四烯酸转化为前列腺素类(如 PGE₂),而 PGE₂ 通过 EP 受体激活 NF- κ B,正反馈放大炎症信号^[24-25]。同时,花生四烯酸代谢产物白三烯 B₄ 可通过 PI3K/Akt 及 MAPK 通路激活 IKK 复合物,促进 NF- κ B p65 磷酸化及核转位,上调 TNF- α 、IL-6 等基因表达^[25-28]。此外,亚油酸代谢和鞘氨醇代谢亦与炎症密切相关^[29-31]。亚油酸及其次级代谢产物可影响 c-Jun 氨基末端激酶和 NF- κ B 通路的活化状态,参与免疫应答调节^[30]。鞘氨醇代谢产物鞘氨醇-1-磷酸则通过激活 NF- κ B 和信号转导及转录激活因子 3 调控黏附分子基因表达,参与炎症过程^[29,31]。本研究中,四黄液干预后血清中花生四烯酸、亚油酸水平显著降低,且 Western blot 证实 NF- κ B 通路被抑制,提示四黄液可能通过干扰花生四烯酸代谢与 NF- κ B 通路之间的正反馈调控环路,从而抑制炎症级联反应。

综上所述,四黄液可能通过调节由花生四烯酸等代谢通路与 NF- κ B 通路所构成的“代谢-免疫”调

控网络,直接或间接发挥抗炎作用。但需指出,由于本研究尚缺乏针对特定代谢物的外源性干预或蛋白功能抑制的直接实验证据,上述“代谢-免疫”协同调控机制有待进一步验证。

参考文献

- [1] 李雨宸, 潘子倩, 肖梦雪, 等. 非甾体类抗炎药致小肠损伤及药物防治的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(2): 150-158.
- [2] Schjerning A M, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs[J]. Nature Reviews Cardiology, 2020, 17(9): 574-584.
- [3] Wu X, Guo H, Gao H, et al. Peptide targeting improves the delivery and therapeutic index of glucocorticoids to treat rheumatoid arthritis[J]. Journal of Controlled Release, 2024, 368: 329-343.
- [4] 曹泽湘, 李雨西, 刘思涵, 等. 糖皮质激素类药物在痒疹性皮肤病治疗中的应用[J]. 神经解剖学杂志, 2024, 40(4): 525-527.
- [5] 奚敏. 四黄散外敷治疗静脉炎疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 284-285.
- [6] 吴磊磊, 赵必允, 张东平. 闭合性跟骨骨折患者术前四黄散外敷对软组织肿胀及术后切口相关不良事件的影响[J]. 山东医药, 2025, 65(6): 87-91.
- [7] 陈海宏, 高大伟, 张会良, 等. 复方四黄液外敷治疗急性痛风性关节炎效果及对炎症反应指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(3): 641-643.
- [8] Zheng Y T, Zhang M Y, Wu X Q, et al. Coptis chinensis Franch: Substance basis, mechanism of action and quality control standard revealed based on the Q-marker concept and new strategy of systemic pharmacology and biosynthesis research[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2024, 24(23): 2013-2032.
- [9] Jang J Y, Im E, Kim N D. Therapeutic potential of bioactive components from Scutellaria baicalensis Georgi in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: A review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 1954.
- [10] Yang X R, Dai L X, Yan F Y, et al. The phytochemistry and pharmacology of three Rheum species: A comprehensive review with future perspectives[J]. Phytomedicine, 2024, 131: 155772.
- [11] 李梢, 肖伟. 网络药理学应用于中药新药研发专家共识总论[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(18): 5055-5068.
- [12] 周叶婷, 赵璐, 王毅. 中药药效物质及其靶标发现技术研究进展与展望: 更精准、更高效、更智能[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(13): 3657-3669.
- [13] 朱葛馨, 周强, 仝小林. 黄连临床应用举要[J]. 中医杂志, 2014, 55(22): 1969-1971.

- [14] 林沐晗. 基于古今文献的黄芩量效关系及运用特点研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [15] 唐 爽, 李修洋, 邸 莎. 黄柏的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2019, 39(8): 1008–1012.
- [16] 任梓林, 陈 丹, 陈佳慧, 等. 东汉至今大黄临床用法用量文献研究[J]. 中医杂志, 2023, 64(2): 182–188.
- [17] Ergene Öz B, Saltan İşcan G, Küpeli Akkol E, et al. Wound healing and anti-inflammatory activity of some *Ononis* taxons[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 91: 1096–1105.
- [18] Ladeira G D A, Acácio T M, Rodrigues F F, et al. Chemical characterization, antinociceptive and anti-inflammatory effect of *Lippia lacunosa*, a species used by the Bandeirantes[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 312: 116473.
- [19] 任冬玲, 徐砚通, 王伟玲, 等. 温经止痛方治疗原发性痛经药效学及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 85–91.
- [20] Wu B H, Wang G W, Xin L, et al. Network pharmacology-based therapeutic mechanism of Kuanxiong aerosol for angina pectoris[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 261: 113079.
- [21] Huang J, Liang X W, Zhao M R, et al. Metabolomics and network pharmacology reveal the mechanism of antithrombotic effect of Asperosaponin VI[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 173: 116355.
- [22] Wu T T, Zhang H, Jin Y, et al. The active components and potential mechanisms of Wuji Wan in the treatment of ethanol-induced gastric ulcer: An integrated metabolomics, network pharmacology and experimental validation[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 326: 117901.
- [23] Wu B L, Bai C Y, Du Z P, et al. The arachidonic acid metabolism protein-protein interaction network and its expression pattern in esophageal diseases[J]. *American Journal of Translational Research*, 2018, 10(3): 907–924.
- [24] Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. *International Immunology*, 2021, 33(3): 127–148.
- [25] Huang Y L, Li G, Li D, et al. Ethyl caffeate alleviates inflammatory response and promotes recovery in septic-acute lung injury via the TNF- α /NF- κ B/MMP9 Axis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156700.
- [26] Wang Y J, Che M X, Xin J G, et al. The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 131: 110660.
- [27] 蔡亚玮, 刘建宏, 马 宁. 花生四烯酸靶向代谢组学在炎症中的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2721–2723, 2728.
- [28] 何贤芳, 王万林, 王鸿颖, 等. 艾纳香油通过 NF- κ B 非经典信号影响花生四烯酸代谢缓解 LPS 所致巨噬细胞的炎症反应[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2024, 45(2): 216–225.
- [29] Lin C C, Yang C C, Cho R L, et al. Sphingosine 1-phosphate-induced ICAM-1 expression via NADPH oxidase/ROS-dependent NF- κ B cascade on human pulmonary alveolar epithelial cells[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2016, 7: 80.
- [30] Choque B, Catheline D, Rioux V, et al. Linoleic acid: Between doubts and certainties[J]. *Biochimie*, 2014, 96: 14–21.
- [31] Suh J H, Saba J D. Sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer: The fat's in the fire[J]. *Translational Cancer Research*, 2015, 4(5): 469–483.

(本文编辑 陈 晨)