

本文引用: 陈迪路, 姚思凡, 孙伍慧, 张 艺, 赵碧清, 周小江. GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学探讨地锦草药效物质基础及其抗炎作用机制[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(12): 2238-2248.

GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学探讨 地锦草药效物质基础及其抗炎作用机制

陈迪路^{1,2}, 姚思凡¹, 孙伍慧¹, 张 艺¹, 赵碧清^{1*}, 周小江^{1,3}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 武汉市金银潭医院, 湖北 武汉 430023;

3. 湖南省中药饮片标准化及功能工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 目的 采用色谱联用技术分析地锦草主要成分, 并联合网络药理学预测其抗炎作用的潜在靶点和信号通路, 阐明地锦草治疗炎症的作用机制。方法 通过 GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析地锦草的化学成分, 借助中药系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)、地锦草相关文献筛选地锦草活性成分; 采用 SwissTargetPrediction 数据库预测靶点, 采用 GeneCards、DrugBank、DisGeNET 数据库获取地锦草相关治疗靶点, 将成分靶点和疾病靶点取交集, 获得交集靶点; 凭借 STRING 11.5 数据库和 Cytoscape 3.9.0 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并筛选核心靶点。采用 DAVID 6.8 进行 GO 注释和 KEGG 通路富集分析, 构建“化合物-靶点-通路”网络。结果 GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 分别鉴定出 50、76 种成分, 筛选出地锦草抗炎的 12 个活性成分及 214 个成分靶点; 根据数据库筛选得到 10 688 个抗炎相关靶点、活性成分与疾病交集靶点 198 个; 借助 CytoNCA 插件筛选出核心靶点 37 个; DAVID 数据库富集分析显示, 地锦草主要通过磷脂酰肌-3-激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B, PI3K/PKB)、酪氨酸激酶受体、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、甲状腺激素、雌激素等信号通路发挥治疗炎症的作用。结论 地锦草通过多成分、多靶点、多途径发挥治疗炎症的作用, 体现了中药复杂系统的作用特点, 为全面阐释地锦草药效物质基础提供一定参考。

〔关键词〕 地锦草; GC-MS; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 网络药理学; 炎症

〔中图分类号〕 R285.5

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.12.014

The therapeutic material basis of Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) and its anti-inflammatory mechanism based on GC-MS, UPLC-Q-TOF-MS/MS, and network pharmacology

CHEN Dilu^{1,2}, YAO Sifan¹, SUN Wuhui¹, ZHANG Yi¹, ZHAO Biqing^{1*}, ZHOU Xiaojiang^{1,3}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan, Hubei

430023, China; 3. Hunan Engineering Technology Research Center for Standardization and Function of Chinese Herbal

Decoction Pieces, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Objective To elucidate the mechanism of action of Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) in treating inflammation through analyzing the main components of Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) by chromatographic coupling techniques combined with predicting the potential targets of action and signaling pathways for anti-inflammation by network pharmacology.

〔收稿日期〕 2023-04-20

〔基金项目〕 湖南省教育厅科学研究项目 (19K067, 19A368); 湖南中医药大学中药学一流学科项目 (2018ZYX01)。

〔第一作者〕 陈迪路, 男, 硕士, 中药师, 研究方向: 中药有效成分研究与质量分析。

〔通信作者〕* 赵碧清, 女, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: qingerhn@126.com。

Methods The chemical composition of Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) were analyzed by GC-MS and UPLC-Q-TOF-MS/MS techniques and the active ingredients were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) and related literature. The targets were predicted by Swiss Target Prediction and the Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba)-related therapeutic targets were obtained by the GeneCards, DrugBank, and DisGeNET. Then the component targets and disease targets were intersected to obtain intersecting targets. The STRING 11.5 database and Cytoscape 3.9.0 software were used to construct the protein-protein interaction (PPI) networks and screen the core targets. GO annotation and KEGG pathway enrichment analysis were performed by DAVID 6.8 to construct a "compound-target-pathway" network. **Results** A total of 50 and 76 components were identified by GC-MS and UPLC-Q-TOF-MS/MS respectively, and 12 active components and 214 component targets were screened. The total of 10 688 anti-inflammatory-related targets and 198 active component-disease intersection targets were obtained based on database screening and 37 core targets were screened by CytoNCA plug-in. The enrichment analysis of DAVID database showed that Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) mainly exerted its therapeutic effects on inflammation through signaling pathways of phosphatidylinositide 3-kinases-protein kinase B (PI3K-Akt), ErbB, vascular endothelial growth factor (VEGF), thyroid hormone, estrogen, and so on. **Conclusion** Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba) exerts its therapeutic effects on inflammation through multiple components, multiple targets, and multiple pathways, which is the embodiment of the action characteristics of the complex system of Chinese medicines. It also provides a reference for the comprehensive elucidation of therapeutic material basis of Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba).

[**Keywords**] Dijincao (*Euphorbiae Humifusae* Herba); GC-MS; UPLC-Q-TOF-MS/MS; network pharmacology; inflammation

炎症是机体对感染或组织损伤做出的天然防御机制,是一个复杂的病理过程^[1],疼痛、发红、发热、肿胀和浮肿是炎症的基本症状^[2]。机体免疫像一把“双刃剑”:一方面,可以防御机体免受感染等刺激带来的损伤,有助于疾病的痊愈;另一方面,控制不当则会对机体功能造成损伤^[3]。非甾体抗炎药常用于治疗炎症,但长期使用这些药物会导致胃肠道溃疡、肾功能不全和出血^[4-5]。现代研究表明,中药凭借其多成分、多靶点的特点,在抗炎方面发挥重要的作用^[6-7]。因此,从中药中寻找疗效显著、不良反应小的炎症抑制剂具有重要意义。

地锦草现收载于《中华人民共和国药典》2020年版,为大戟科植物地锦 *Euphorbia humifusa* Willd. 或斑地锦 *Euphorbia maculate* L. 的干燥全草,具有清热解毒、凉血止血、利湿退黄的功效^[8],临床上用于治疗痢疾、泄泻、疮疖痈肿、湿热黄疸等,具有抗炎、抗菌、抗病毒等作用。其化学成分主要为黄酮类、三萜类、鞣质及酚酸类化合物^[9]。其中,槲皮素、山柰酚等黄酮类和棕榈酸等酚酸类成分均具有抗炎活性^[10-12]。研究发现,地锦草总黄酮可保护脓毒症大鼠的肠道屏障功能,降低炎症反应及氧化应激反应的发生,控制炎症并发症的发生及发展^[13-15]。然而,关于地锦草化学成分种类,尤其是体内抗炎活性物质的研究较少,其药效物质基础尚不明确。

网络药理学以系统生物学的理论为基础,通过多成分、多靶点、多通路的角度阐述药物与疾病的关联性,对中药物质基础、作用机制研究的发展起到了重要作用^[16-18]。本研究采用 GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析地锦草的化学成分,采用网络药理学探究其活性成分抗炎作用的靶点和通路,为地锦草这一药用资源的合理开发利用提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

Sciex ExionLC AD 液相色谱仪(美国 SCIEX 公司); SCIEX X500R QTOF(美国 SCIEX 公司);ISQTM 7000 气相色谱质谱联用仪(德国赛默飞世尔科技公司);TRACE 1300 气相色谱仪(德国赛默飞世尔科技公司);CP214 分析天平(美国奥豪斯公司);Sorvall ST8R 高速离心机(美国赛默飞世尔科技公司)。

1.2 试剂

地锦草采于湖南中医药大学周边,经湖南中医药大学许光明教授鉴定为大戟科植物地锦 *Euphorbia humifusa* Willd. 的干燥全草。色谱甲醇购自德国默克公司(批号:11099407026);色谱甲酸购自德国 CNW 公司(批号:71140180);纯净水购自华润怡宝饮料有限公司;其他试剂均为分析纯。

1.3 数据库与软件

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP,

<https://tcmispw.com/index.php>); PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>); GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>); DrugBank 数据库 (<http://go.drugbank.com>); DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/home/>); STRING 11.5 数据库 (<https://cn.string-db.org/>); DAVID 6.8 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>); Cytoscape 3.9.0 软件。

2 方法

2.1 供试品溶液制备

取地锦草药材适量,加 10 倍量 70%乙醇,浸泡 1 h 后回流提取 1.5 h,冷却过滤后再加 8 倍量 70%乙醇,提取 1 h,过滤,合并 2 次滤液,浓缩至无醇味,备用。

2.1.1 GC-MS 溶液制备 将提取后的样品用石油醚萃取,充分摇匀静置后,取石油醚层,减压干燥得浸膏。精密称取 0.266 5 g 地锦草石油醚层浸膏,用石油醚溶解,定容至 25 mL 容量瓶,在 12 000 r/min、半径 6 cm 条件下离心 15 min,取上清液分析。

2.1.2 LC-MS 溶液制备 将提取后的样品用乙酸乙酯和正丁醇分别萃取,减压干燥得浸膏。分别精密称取 0.2 572 g、0.2 391 g,用色谱甲醇溶解,定容至 25 mL 容量瓶,在 12 000 r/min、半径 6 cm 条件下离心 15 min,取上清液分析。

2.2 GC-MS 条件

2.2.1 色谱条件 以 Thermo scientific TG-5SILMS GC Column(30 m×0.25 mm×0.25 μm)型色谱柱为固定相,进样口温度 280 ℃;载气为高纯氮气;流速 1.0 mL/min;不分流进样;进样体积为 1.0 μL;升温程序:起始温度 40 ℃,保持 2 min,再以 10 ℃/min 的速率升至 280 ℃,保持 4 min。

2.2.2 质谱条件 EI 源(70 eV),质谱转换线温度 280 ℃,离子源温度 300 ℃,全程扫描,扫描间歇 0.2 s,质量范围 45~350 m/z。

2.3 LC-MS 条件

2.3.1 色谱条件 色谱柱:ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm×1.7 μm)色谱柱,流动相为 0.1%甲酸水(A)-甲醇(B),梯度洗脱:0~25 min, 10%~30% B;25~26 min, 30%~50% B;26~35 min, 50%~65% B;35~36 min, 65%~85% B;36~50 min, 85%~100% B;柱温 35 ℃;进样体积 10 μL;流速

0.3 mL/min。

2.3.2 质谱条件 离子化模式为电喷雾正、负离子模式,各化合物 IDA 模式母离子多重离子扫描,一级锥孔电压分别为 80 V、-80 V,碰撞电压分别为 10 V、-10 V,一级质谱母离子扫描范围为 100~1 000 m/z。

2.4 基于网络药理学预测地锦草抗炎作用机制

基于 GC-MS、UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析得到地锦草化学成分信息,结合 TCMSP 和地锦草相关文献,采用 PubChem 数据库获取化合物的结构图,将所获取的化合物结构导入 Swiss Target ADME 数据库筛选其活性成分。筛选标准:肠胃吸收(gastrointestinal absorption; GIabsortion)为“high”;Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge 结果中有 2 个及 2 个以上为“yes”^[19]。采用 SwissTargetPrediction 数据库预测成分靶点,合并去重后获得地锦草成分靶点。在 GeneCards、DrugBank、DisGeNET 3 个数据库中搜索“anti-inflammatory”“inflammation”,获得与之相关的基因,合并数据库的查找结果并删除重复靶点,所得靶点即为相关靶点。将成分靶点和疾病靶点取交集,获得交集靶点。将交集靶点导入 STRING 数据库,获得靶点间相互作用关系并导入 Cytoscape 3.9.0 软件,构建 PPI 网络,对各靶点网络特征进行分析,以度值(Degree)、介数中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)均大于其平均值进行筛选,获得核心靶点,采用 DAVID 6.8 数据库对靶点进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 通路分析。最终,构建地锦草抗炎作用的“活性成分-核心靶点-通路”关联网络。

3 结果

3.1 地锦草化学成分鉴定

3.1.1 GC-MS 分析结果 通过 Thermo Chromeleon 数据分析软件结合 NIST14 标准质谱库和相对保留指数,对总离子流图中的各峰进行分析,以面积归一化法测得地锦草石油醚层中各组分相对质量分数,结果共鉴别出 50 个化合物。详见图 1 与表 1。

3.1.2 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析结果 采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分别对地锦草中的乙酸乙酯和正丁醇部位的化学成分进行定性分析,正、负离子模式下的总离子流图见图 2。通过一级和二级质谱信息分析并结合相关文献,从地锦草图谱中共鉴定出 76 个化学成分,主要为黄酮类、有机酸类成分。详见表 2。

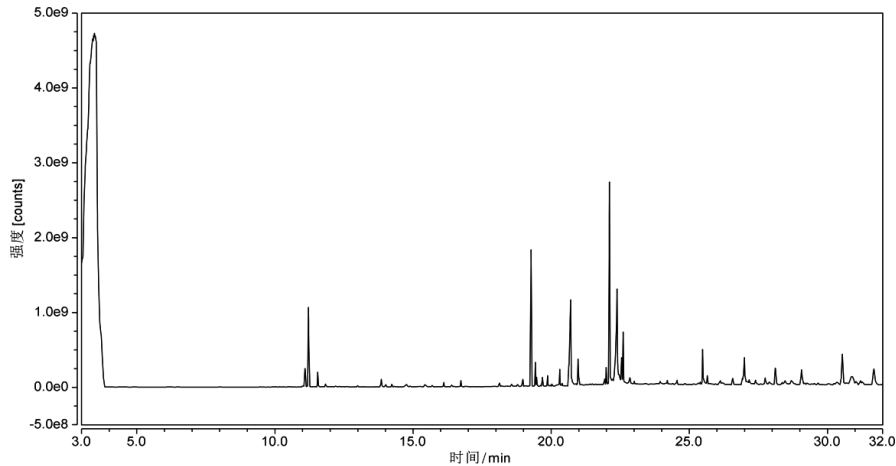


图1 地锦草石油醚层 GC-MS 总离子流图

表1 地锦草 GC-MS 化学成分分析鉴定

序号	保留时间/min	相对峰面积/%	化合物名	分子式	相对分子质量	CAS号
1	11.088	1.43	异冰片	C ₁₀ H ₁₈ O	154.135 8	124-76-5
2	11.214	5.68	冰片	C ₁₀ H ₁₈ O	154.135 8	507-70-0
3	11.551	0.81	十二烷	C ₁₂ H ₂₆	170.203 5	112-40-3
4	11.830	0.21	5-羟甲基糠醛	C ₆ H ₆ O ₃	126.031 7	67-47-0
5	13.850	0.62	邻苯三酚	C ₆ H ₆ O ₃	126.031 7	87-66-1
6	14.234	0.16	1-1 十四烯	C ₁₄ H ₂₈	196.219 1	1120-36-1
7	14.761	0.42	蔗糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	342.116 2	57-50-1
8	15.445	0.34	1,6-脱水-β-D-葡萄糖	C ₆ H ₁₀ O ₅	162.052 8	498-07-7
9	16.112	0.31	2(4H)-Benzofuranone, 5,6,7,7a-tetrahydro-4,4,7a-trimethyl-, (R)-	C ₁₁ H ₁₆ O ₂	180.115 0	17092-92-1
10	16.731	0.36	乙炔	C ₂ H ₂	26.038 0	74-86-2
11	18.129	0.23	十五烷醛	C ₁₅ H ₃₀ O	226.229 7	2765/11/9
12	18.557	0.17	十四烯酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	228.208 9	544-63-8
13	18.788	0.16	二氢猕猴桃内酯	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	196.109 9	73410-02-3
14	18.972	0.53	1-十九烯	C ₁₉ H ₃₈	266.297 4	18435-45-5
15	19.271	8.56	肉豆蔻酸异丙酯	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	270.255 9	110-27-0
16	19.428	1.28	新植二烯	C ₂₀ H ₃₈	278.297 4	504-96-1
17	19.618	0.10	十五烷酸	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	242.224 6	1002-84-2
18	19.679	0.73	Cyclopropanenonanoic acid, 2-[(2-butylcyclopropyl)methyl]-, methyl ester	C ₂₁ H ₃₈ O ₂	322.287 2	10152-69-9
19	19.781	0.06	十二醛二甲缩醛	C ₁₄ H ₃₀ O ₂	230.224 6	14620-52-1
20	19.870	0.64	叶绿醇	C ₂₀ H ₄₀ O	296.307 9	102608-53-7
21	20.309	0.89	十六酸甲酯	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	270.255 9	112-39-0
22	20.390	0.17	Benzenepropanoic acid, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-, methyl ester	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	292.203 8	6386-38-5
23	20.703	11.88	正十六烷酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	256.240 2	1957/10/3
24	20.975	1.99	棕榈酸乙酯	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	284.271 5	628-97-7
25	21.934	0.33	亚油酸甲酯	C ₁₉ H ₃₄ O ₂	294.255 9	112-63-0
26	21.992	1.00	亚麻酸甲酯	C ₁₉ H ₃₂ O ₂	292.240 2	301-00-8
27	22.108	11.97	叶醇	C ₂₀ H ₄₀ O	296.307 9	150-86-7
28	22.387	14.40	亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278.224 6	463-40-1
29	22.547	1.54	亚油酸乙酯	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	308.271 5	544-35-4
30	22.604	3.00	亚麻酸乙酯	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	306.255 9	1191-41-9
31	22.853	0.61	二十六碳-1-烯	C ₂₆ H ₅₂	364.406 9	18835-33-1
32	24.199	0.27	4,8,12,16-Tetramethylheptadecan-4-olide	C ₂₁ H ₄₀ O ₂	324.302 8	96168-15-9
33	25.397	0.30	叔十六硫醇	C ₁₆ H ₃₄ S	258.238 1	25360-09-2

续表 1

序号	保留时间/min	相对峰面积/%	化合物名	分子式	相对分子量	CAS 号
34	26.128	0.40	2-单棕榈酸甘油	C ₂₂ H ₄₂ O ₂	338.318 5	112-86-7
35	26.226	0.17	芥子酸	C ₃₇ H ₇₆ O	536.589 6	105794-58-9
36	26.573	0.54	1-三十七烷醇	C ₁₅ H ₂₆ O ₂	238.193 3	62600-05-9
37	26.917	0.51	Cedran-diol, (8S,14)-	C ₂₁ H ₃₈ O ₄	354.277 0	3443-82-1
38	26.992	2.90	2-Linoleoyl Glycerol	C ₂₁ H ₃₆ O ₄	352.261 4	18465-99-1
39	27.393	0.40	甘油亚麻酸酯	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.277 0	137-89-3
40	27.743	0.68	间苯二甲酸二辛酯	C ₁₈ H ₃₅ NO	281.271 9	301-02-0
41	27.896	0.42	油酸酰胺	C ₃₅ H ₇₀	490.547 8	6971-40-0
42	28.111	1.84	17-三十五碳烯	C ₃₀ H ₅₀	410.391 3	111-02-4
43	28.685	1.19	角鲨烯	C ₁₆ H ₂₆ O ₃	266.188 2	19780-11-1
44	29.662	0.23	十二烯基丁二酸酐	C ₃₀ H ₅₂ O ₂	444.396 7	153650-82-9
45	30.349	0.57	Tetracos-2,6,14,18,22-pentaene-10,11-diol, 2,6,10,15,19,23-hexamethyl-	C ₂₀ H ₂₈ O ₆	364.188 6	52557-29-6
46	30.539	4.08	1H-2,8a-Methanocyclopenta[a]cyclopropa[e]cyclodecen-11-one, 1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-5,5a,6-trihydroxy-1,4-bis(hydroxymethyl)-1,7,9-trimethyl	C ₃₀ H ₅₀ O	426.386 2	545-47-1
47	30.886	2.65	羽扇豆醇	C ₁₈ H ₃₀	246.234 8	78578-97-9
48	31.195	0.56	Tetracyclo[6.1.0.0(2,4).0(5,7)]nonane, 3,6,9-triethyl- 3,6,9-trimethyl-	C ₂₈ H ₄₂ O ₂	410.318 5	14101-61-2
49	31.678	3.14	D-γ-生育三烯酚	C ₂₇ H ₄₄ O	384.339 2	14214-69-8
50	25.482	2.58	4,6-胆甾二烯醇	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	330.277 0	23470-00-0

3.2 基于网络药理学的地锦草抗炎作用机制预测结果

3.2.1 地锦草有效成分的获得 基于“2.4”项下的筛选原则,共筛选获得活性成分 12 个。详见表 3。进一步采用 SwissTargetPrediction 数据库预测,获得成分靶点 1 001 个,删除重复靶点后共得到成分靶点 214 个。

3.2.2 疾病靶点的获得 在 GeneCards、DrugBank、DisGeNET 3 个数据库中搜索“Anti-inflammatory”“Inflammation”,获得与之相关的靶点,合并数据库的查找结果,并删除重复项后得到 10 688 靶点。将成分靶点和疾病靶点取交集,获得交集靶点 198 个,作为地锦草抗炎作用的潜在靶点。详见图 3。

3.2.3 PPI 网络的构建及核心靶点筛选 将交集靶点导入 STRING 11.5 数据库,获得靶点间相互作用关系,保存为 TSV 文件。进一步将数据导入 Cytoscape3.9.0 软件,构建 PPI 网络。详见图 4。对各靶点网络特征进行分析,以度值(Degree)、介数中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)均大于其平均值进行筛选,其中 Degree>318.548 2, Betweenness>

257.126 9, Closeness>0.002 2, 筛选出 37 个靶点。其中,排名靠前的蛋白激酶 B 1(kinases-protein kinase B 1, Akt1)、表皮生长因子受体 A(epidermal growth factor receptor A, EGFR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、SRC、ESR1、酪氨酸激酶受体 2(ERBB2)、环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, PTGS2)、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ(PPARG)可能为地锦草抗炎作用的关键靶点。

3.2.4 富集分析及成分靶标通路功能网络的构建 采用 DAVID 6.8 数据库对地锦草抗炎的 37 个核心靶点进行功能注释分析(GO 分析),包含生物学过程(bioprogress, BP)、细胞组分(cell components, CC)和分子功能(molecular function, MF)3 个方面,选取其 P 值最小的前 10 个数据进行可视化处理,见图 5A。DAVID 网站分析共得到 66 条 KEGG 通路,选取 P 值最小的且与炎症密切相关的前 10 个通路进行可视化处理,见图 5B。结果表明,与地锦草抗炎作用密切相关的信号通路主要包括磷脂酰肌-3-激酶-蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase-protein ki-

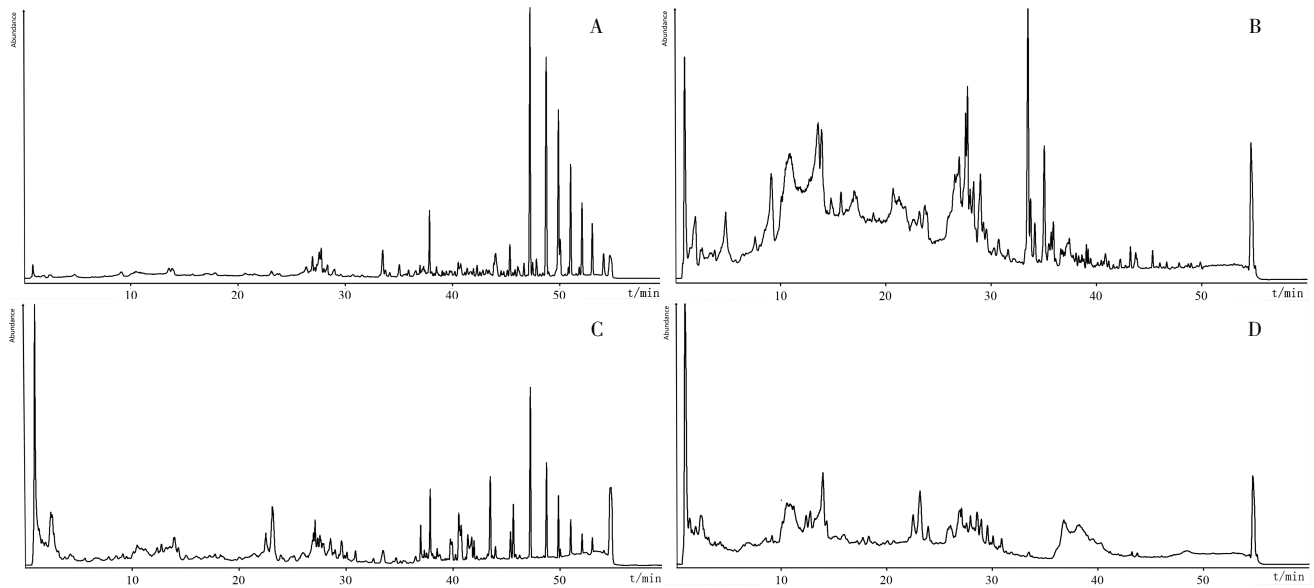


图2 地锦草 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析的总离子流图

注:A.乙酸乙酯层正离子;B.乙酸乙酯层负离子;C.正丁醇层正离子;D.正丁醇层负离子。

表2 地锦草 UPLC-Q-TOF-MS 化学成分分析鉴定

序号	tR/min	分子式	实测值	理论值	二级碎片	化合物
1	0.82	C ₆ H ₁₂ O ₆	179.038	180.16	73.018 7, 71.003 7, 59.004 4	D-甘露糖
2	0.82	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	387.084	342.30	221.046 5, 197.037 8, 143.018 4, 131.019 5, 119.020 8, 101.012 2, 89.013 0, 73.018 2, 59.005 1	D-蔗糖
3	0.87	C ₇ H ₁₀ O ₅	173.028	174.15	137.008 3, 83.038 7, 73.018 7, 71.003 3, 59.004 4	莽草酸
4	0.95	C ₆ H ₁₂ O ₇	195.032	196.16	86.996 9, 85.017 6, 74.998 7, 71.004 0, 59.005 0, 57.026 2, 56.989 8	葡萄糖酸
5	0.97	C ₆ H ₈ O ₅	135.015	136.10	74.998 6, 71.004 1, 59.005 1, 56.989 9	L-蔗糖酸
6	0.99	C ₇ H ₁₂ O ₆	191.037	192.17	127.002 5, 99.032 0, 86.998 3, 59.005 2	奎宁酸
7	0.99	C ₃ H ₆ O ₄	105.006	106.08	74.998 1, 72.982 7, 59.005 0, 56.989 5	甘油酸
8	1.11	C ₄ H ₆ O ₅	132.999	134.09	114.990 2, 72.983 7, 71.004 1	L-苹果酸
9	1.40	C ₄ H ₆ O ₄	117.006	118.09	73.019 6	甲基丙二酸
10	1.88	C ₆ H ₆ O ₃	127.015	126.11	109.007 3, 81.017 2, 53.027 9	5-羟甲基糠醛
11	1.94	C ₇ H ₆ O ₅	168.997	170.12	125.010 3, 107.000 2, 97.017 3, 69.024 9	没食子酸
12	2.02	C ₆ H ₈ O ₇	191.037	192.12	86.997 7, 57.026 0	柠檬酸
13	2.32	C ₇ H ₆ O ₄	153.003	154.12	109.016 8, 91.008 6, 81.023 5	原儿茶酸
14	2.39	C ₉ H ₁₁ NO ₂	166.052	165.19	120.055 5, 103.032 5, 93.050 6, 79.037 4, 51.011 7	苯丙氨酸
15	2.77	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	305.041	306.27	167.015 0, 139.024 2, 125.009 7, 109.016 3, 57.025 5	(-)-表没食子儿茶素青霉菌酸
16	3.04	C ₈ H ₁₀ O ₄	171.030	170.16	152.983 3, 124.997 2, 55.043 7	二氢槲皮素
17	6.24	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	305.003	304.25	152.984 8, 127.011 8, 123.017 8	表儿茶素
18	6.66	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291.032	290.27	165.019 8, 139.012 5, 123.020 9, 91.037 0	(-)-儿茶素水合物
19	6.70	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	289.047	290.27	247.041 4, 245.057 9, 205.028 9, 179.019 2, 165.002 1, 109.017 6, 81.023 6	原儿茶醛
20	7.27	C ₇ H ₆ O ₃	139.010	138.12	121.012 7, 93.013 0	2-异丙基苹果酸
21	7.77	C ₇ H ₁₂ O ₅	175.043	176.17	131.052 9, 115.027 3, 113.046 2, 86.965 2	异东茛菪内酯
22	7.84	C ₁₀ H ₈ O ₄	193.010	192.17	137.031 4, 119.008 3	紫丁香苷
23	9.47	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	390.097	372.37	2211.050 8, 193.044 3, 161.038 4, 151.044 3, 136.993 0, 113.036 4, 119.022 3, 105.048 8, 85.011 5	秦皮苷
24	9.70	C ₁₆ H ₁₈ O ₁₀	371.022	370.31	209.001 5	6-羟基-7,8-二甲氧基香豆素
25	10.06	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	223.014	222.19	206.980 1, 163.002 3	秦皮素
26	12.69	C ₁₀ H ₈ O ₅	209.005	208.17	181.016 0, 179.988 2, 163.008 6, 153.025 3,	没食子酸乙酯
27	13.57	C ₉ H ₁₀ O ₅	199.022	198.17	135.018 9, 68.986 6, 53.028 5, 152.989 4, 127.014 9, 109.007 7	柯里拉京
28	13.92	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	633.030	634.46	463.017 3, 419.030 5, 300.972 7, 274.995 7, 272.980 5	

续表 2

序号	tR/min	分子式	实测值	理论值	二级碎片	化合物
29	14.49	C ₄₁ H ₂₈ O ₂₇	951.015	7[M-H] ⁻	952.64 933.006 5,300.973 7,272.980 9	老鹳草素
30	15.51	C ₁₀ H ₈ O ₄	193.013	6[M+H] ⁺	192.17 137.023 3,53.002 2	异东莨菪素
31	18.31	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	387.168	3[M-H] ⁻	388.37 255.025 1,225.126 7,211.008 8,207.084 4, 176.840 9,163.101 4,119.021 9,85.017 3,59.005 3	京尼平苷
32	20.60	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	627.027	8[M+H] ⁺	626.52 465.008 8,314.983 8,302.986 9	白麻苷
33	23.09	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	465.006	6[M+H] ⁺	464.38 302.987 6,284.976 8,85.013 2	异槲皮苷
34	24.76	C ₁₅ H ₁₀ O ₈	318.985	4[M+H] ⁺	318.24 152.989 9,109.008 7	杨梅素
35	26.40	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	465.016	5[M+H] ⁺	464.38 302.997,152.988 7,136.996 9	金丝桃苷
36	26.42	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463.052	8[M-H] ⁻	464.38 301.009 2	异槲皮素-3-O-葡 萄糖苷
37	26.77	C ₁₄ H ₆ O ₈	300.972	9[M-H] ⁻	302.19 244.986 5	鞣花酸
38	26.88	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	336.053	3[M-H] ⁻	336.37 336.039 9,320.019 3,304.033 4	小檗碱
39	26.94	C ₁₇ H ₂₂ NO ₄	303.995	8[M+H] ⁺	303.35 285.954 0,275.967 3,153.991 3,136.997 3	非诺特罗
40	27.07	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.046	7[M+H] ⁺	610.52 302.992 3	芦丁
41	27.55	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	579.050	5[M+H] ⁺	578.52 433.021 4,271.003 5	野漆树苷
42	27.57	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	433.043	7[M-H] ⁻	434.35 301.008 5	扁蓄苷
43	27.76	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	287.000	7[M+H] ⁺	286.40 152.988 5	木犀草素
			449.023	8[M+H] ⁺	449.39 287.001	矢车菊素-3-O-葡 萄糖苷
44	27.76	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁				紫云英苷
45	27.77	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.057	9[M-H] ⁻	448.38 285.015 2,125.008 4	山柰酚-3-O-阿拉 伯糖苷
46	28.36	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀	419.018	6[M+H] ⁺	418.35 286.998 8	槲皮素
47	28.99	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.008	9[M-H] ⁻	302.24 178.980 7,150.987 6,121.015 6,107.001 0, 83.002 6	柚皮素
48	29.26	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	271.037	0[M-H] ⁻	272.25 177.011 9,150.987 8,133.013 6,125.019 8, 119.036 3,117.000 7,93.023 4,64.994 3	表油菜素内酯
49	29.49	C ₂₈ H ₄₈ O ₆	479.118	7[M-H] ⁻	480.68 399.061 3,121.015 2	棕矢车菊素
50	29.57	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	329.002	5[M-H] ⁻	330.29 298.957 5,270.964 5	鞣树苷
51	29.72	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	595.033	1[M+H] ⁺	594.52 286.992 8,165.024 1,147.014 9	山柰酚-3-O-芸香 糖苷
52	29.72	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.087	3[M-H] ⁻	594.52 547.179 5,285.013 9,232.984 1,145.017 8, 125.010 1	鹅去氧胆酸
53	30.18	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	415.115	3[M+Na] ⁺	392.57 253.091 4	商陆皂苷元
54	30.82	C ₃₁ H ₄₈ O ₇	577.244	1[M+HCOOH] ⁺	532.71 531.231 4,445.087 4,399.202 2,274.991 9, 169.001 2,125.010 3,116.915 9,101.013 8	Smyrindioloside
55	30.90	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	425.160	6[M+H] ⁺	424.40 381.153 1	芹菜素
56	31.08	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.008	9[M+H] ⁺	270.24 152.988 1,119.026 3	山柰甲酯
57	31.12	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	405.180	8[M-H] ⁻	406.38 269.024 4,243.044 8,199.114 6,134.993 2, 113.013 5,101.011 1,59.004 6	羟基羌花素
58	31.23	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	301.013	9[M+H] ⁺	300.26 133.075 1	19-去甲鞣酮
59	33.51	C ₁₈ H ₂₆ O ₂	275.147	5[M+H] ⁺	274.40 229.123 1,219.095 0,169.064 1,163.081 6, 149.088 5,93.050 7	川陈皮素
60	34.60	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	403.062	5[M+H] ⁺	402.39 373.020 3	N-苄基棕榈酰胺
61	34.69	C ₂₃ H ₃₀ NO	346.133	2[M+H] ⁺	345.56 115.024 6,98.966 0,79.035 0	新蛇床内酯
62	35.04	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	195.100	3[M+H] ⁺	194.27 117.044 8,107.063 8,81.054 1,69.056 9	鞣酮
63	35.22	C ₁₉ H ₂₈ O ₂	289.123	9[M+H] ⁺	288.43 271.116 6,135.052 7,125.073 4,50.057 8	毛柳苷
64	35.55	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	301.088	3[M+H] ⁺	300.30 257.106 2	香紫苏醇
65	36.80	C ₂₀ H ₃₆ O ₂	331.125	0[M+Na] ⁺	308.51 55.005 1	脱氧雪腐镰刀菌烯 醇-3-葡萄糖苷
66	38.27	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁	503.261	2[M+HCOOH] ⁺	458.46 445.222 8,401.234 5,383.227 1,86.996 6	亚麻酸
67	38.63	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	279.178	6[M+H] ⁺	278.43 148.994 5,131.058 6,55.043 3	姜糖脂 B
68	39.77	C ₃₃ H ₅₈ O ₁₄	677.322	7[M-H] ⁻	678.81 417.115 9,415.114 6,399.108 9,397.106 2, 279.203 7,235.060 7,184.901 2,161.032 5, 89.012 2,59.005 5	10-姜酚
69	39.91	C ₂₁ H ₃₄ O ₄	373.197	9[M+Na] ⁺	350.49 73.031 9	莫能菌素
70	40.19	C ₃₆ H ₆₂ O ₁₁	693.343	1[M+Na] ⁺	670.87 177.078 4,133.059 4,117.063 6,89.041 3	利血平
71	40.96	C ₃₃ H ₄₀ N ₂ O ₉	609.153	1[M+H] ⁺	608.69 549.143 4	黑五味子单体苷
72	41.07	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₀	515.219	0[M+Na] ⁺	492.52 445.033 9,429.003 9,354.998 9,340.951 5, 237.031 8,223.019 3,163.025 6,73.031 9	异鼠李素
73	41.17	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	317.112	0[M+H] ⁺	316.26 110.953 5	亚油酸
74	42.22	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.207	9[M-H] ⁻	280.45 151.266 3	大黄酸-8-O-β-D- 葡萄糖苷
75	47.04	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	447.257	1[M+H] ⁺	446.36 148.992 9	白桦脂酸
76	47.71	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	455.317	5[M-H] ⁻	456.71 219.399 3	

表3 地锦草有效成分信息

序号	中文名称	英文名称	CAS号	分子式
1	鞣花酸	ellagic acid	476-66-4	C ₁₄ H ₆ O ₈
2	山柰酚	Kaempferol	520-18-3	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
3	芹菜素	Apigenin	520-36-5	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
4	木犀草素	Luteolin	491-70-3	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
5	槲皮素	Quercetin	117-39-5	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
6	异鼠李素	Isorhamnetin	480-19-3	C ₁₆ H ₁₂ O ₇
7	柚皮素	Naringenin	480-41-1	C ₁₅ H ₁₂ O ₅
8	香叶木素	Diosmetin	520-34-3	C ₁₆ H ₁₂ O ₆
9	4',5-二羟基黄酮	4',5-Dihydroxyflavone	6665-67-4	C ₁₅ H ₁₀ O ₄
10	异泽兰黄素	Eupatilin	22368-21-4	C ₁₈ H ₁₆ O ₇
11	棕矢车菊素	Jaceosidin	18085-97-7	C ₁₇ H ₁₄ O ₇
12	棕榈酸	palmitic acid	57-10-3	C ₁₆ H ₃₂ O ₂

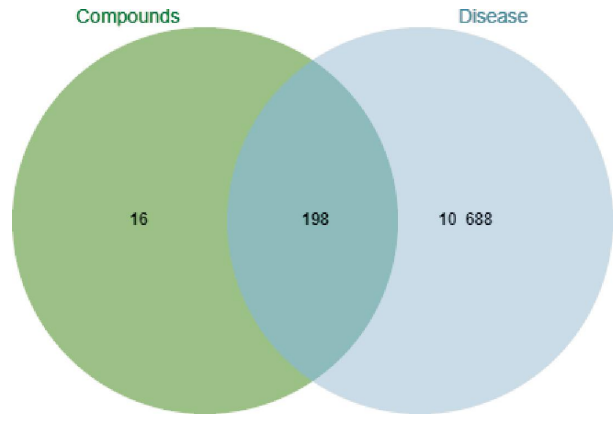


图3 成分靶点与疾病靶点韦恩图

nase B, PI3K/PKB)信号通路、Ras 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路、钙信号通路、Ras 相关蛋白 1(Ras-related protein 1, Rap1)信号通路等。将 KEGG 通路图进行深度分析和整合,构建抗炎调控机制图,详见图 6。

4 讨论

GC-MS 联用仪具有灵敏度好、分辨率较好、有标准质谱库等优点,适合中药样品中复杂的挥发性成分分析,鉴定化合物快捷且简便^[20-21]。结果显示,地锦草石油醚层共鉴定出 50 个化学成分,挥发性主要成分为酸类、酯类、酮类等物质,主要挥发性成分为棕榈酸等^[22]。采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术共

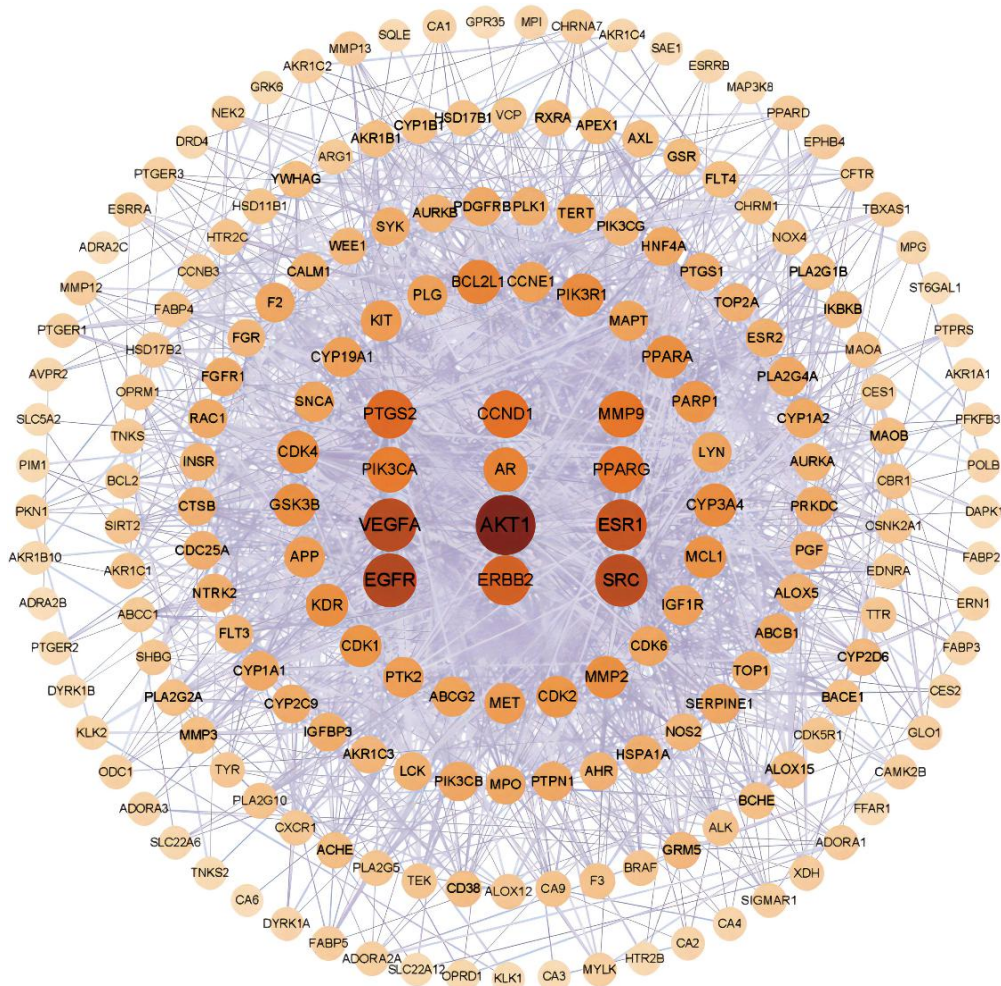


图4 交集靶点的 PPI 网络

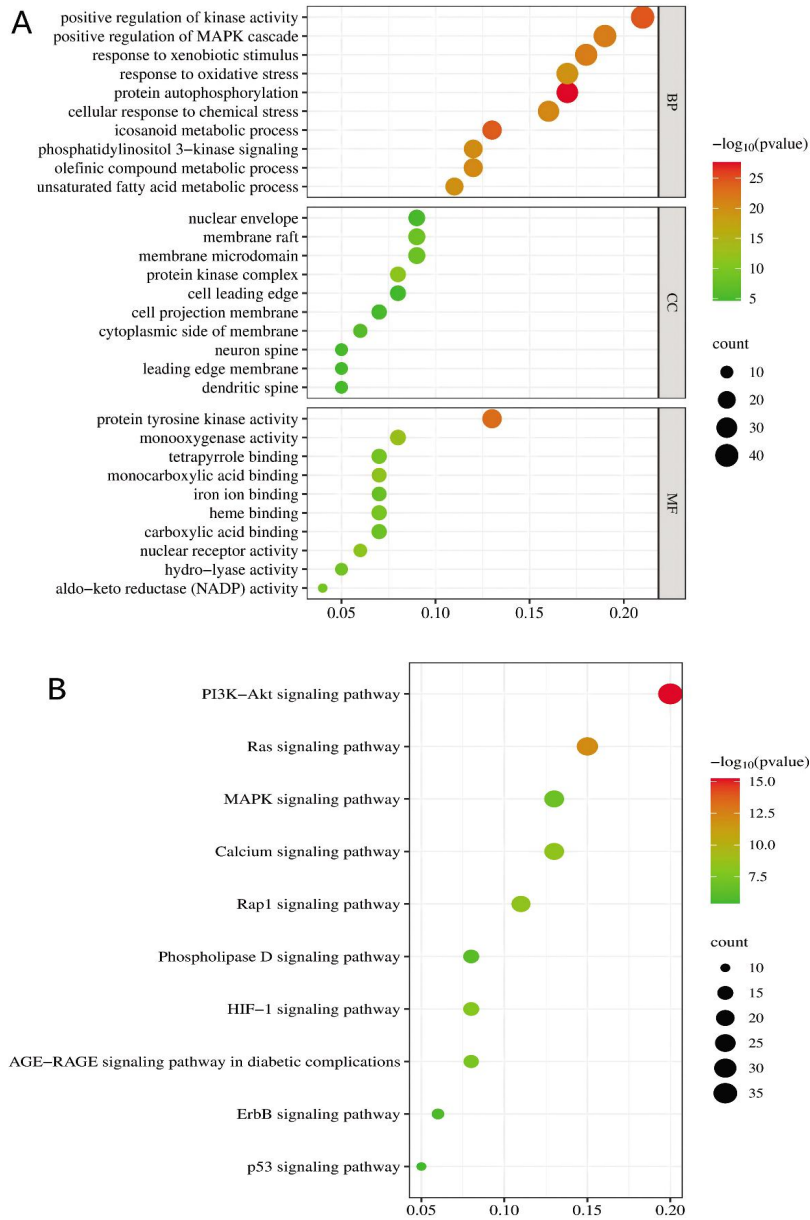


图 5 GO(A)和 KEGG(B)富集分析结果

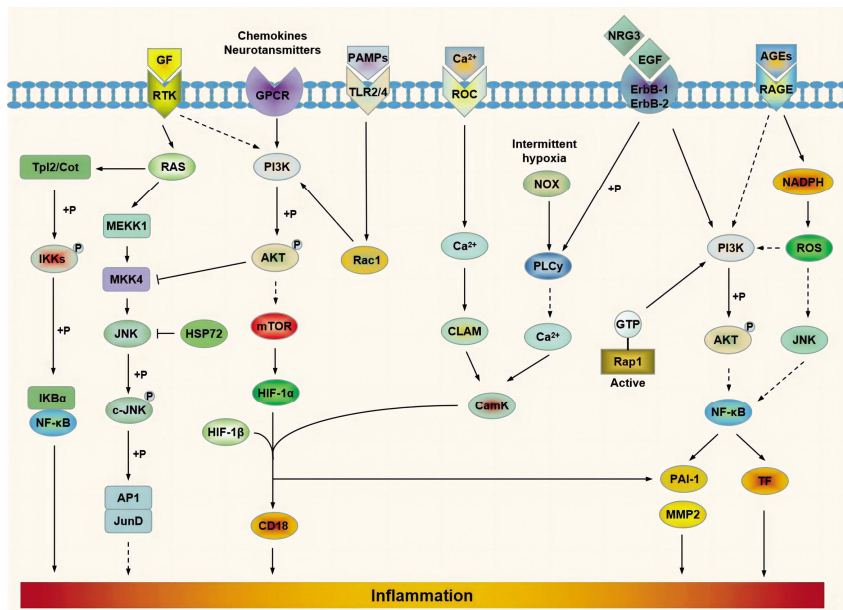


图 6 地锦草抗炎调控机制图

注: +P 表示磷酸化; —▶表示直接激动; —|表示直接抑制; - - -▶表示间接激动。

从地锦草乙酸乙酯和正丁醇提取物中鉴定出 76 个化学成分,主要为黄酮类、有机酸类成分^[23-24]。

近年来,网络药理学在中药及复方有效成分筛选、靶点及通路的预测方面得到了广泛应用^[25-26]。通过网络药理学预测中药活性成分、作用靶点及作用通路,能够节约药物开发成本,同时也为中药的机制研究提供新思路^[27-28]。本研究通过地锦草“活性成分-靶点-通路”网络,挖掘地锦草抗炎作用的关键作用靶点,探索潜在的抗炎机制。黄酮类和酚酸类化合物是地锦草中主要化学成分,大量研究表明,此类化合物具有抗炎作用。本研究筛选出的 12 个活性成分,也主要为黄酮类成分,具体包括鞣花酸、山柰酚、芹菜素、槲皮素、柚皮素、木犀草素等。网络药理学筛选得出的部分化合物未能采用质谱从植物中鉴定,可能与化合物在地锦草中含量较低,以及提取时的溶剂极性、温度等不符有关,但其类药性和口服生物利用度均高于其他被鉴定出来的提取物。且由于这些高活性化合物在低浓度下也有显著的药理活性,故结合 TCMS 数据库,将这些成药性较高,但含量较低的化合物纳入了网络药理学研究。

地锦草抗炎作用的核心靶点包括 *KT1*、*EGFR*、*VEGFA*、*SRC*、*ESR1*、*ERBB2*、*PTGS2*、*PPARG* 等。据文献报道,槲皮素可以负调节巨噬细胞介导的体外炎症反应和脂多糖诱导的腹膜炎,对炎症介质的释放以及 *SRC* 的酶活性具有抑制作用^[29]。芹菜素可提升肺炎链球菌脑膜炎大鼠神经系统评分,减轻炎症反应,抑制大鼠脑组织细胞凋亡,对肺炎链球菌脑膜炎大鼠脑损伤起保护作用^[30]。鞣花酸可以明显改善脑缺血再灌注大鼠的血脑屏障、脑组织损伤、运动和探索行为,有效抑制炎症反应^[31]。此外,鞣花酸还能够修复肠黏膜屏障,抑制 *NOD* 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体活化,下调胱天蛋白酶-1 表达水平,显著改善脂多糖诱导的小鼠急性肠道炎症^[32]。结合文献及网络药理学结果表明,地锦草中的黄酮类成分芹菜素、槲皮素、木犀草素等,以及鞣花酸等多酚类化合物可能为抗炎的关键成分,*VEGFA*、*SRC*、*ESR1* 等可能为抗炎的关键靶点。

根据 KEGG 分析,地锦草抗炎作用与 *PI3K/Akt*、*ErbB*、*VEGF*、甲状腺激素、雌激素等信号通路有关。*PI3K/Akt* 信号转导通路是经典的调控细胞分化、促细胞存活、抗细胞凋亡的通路,*Akt* 是 *PI3K/Akt* 信

号通路的关键环节,*PI3K/Akt* 信号通路对多种生命活动的调控均有赖于 *Akt* 的磷酸化^[33]。*PI3K/Akt* 信号通路参与 *NDMA* 诱导的肺纤维化的病因,通过 *PTEN* 介导抑制 *PI3K/Akt*、*NF-κB* 和 *MDM2-p53* 信号通路,发挥抗氧化、抗炎和抗凋亡作用^[34]。研究发现,木犀草素以剂量依赖方式抑制 *Akt* 的磷酸化,减轻脂多糖诱导的炎症反应,通过 *NF-κB/AP-1/PI3K/Akt* 信号通路显著抑制 *NO* 和 *PGE-2* 的产生^[35]。*VEGFA* 能够介导炎症细胞的募集,并增强募集和驻留的单核细胞上共刺激分子的表达^[36]。研究表明,槲皮素可以减轻胶原诱导性关节炎大鼠关节炎症,提高对关节软骨和骨的保护作用,通过抑制胶原诱导性关节炎大鼠关节滑膜 *VEGFA* 的表达,发挥抗血管新生作用^[37]。本研究结果提示,地锦草可能通过作用于关键靶点,调控以上信号通路发挥抗炎作用。

地锦草通过多成分、多靶点、多通路的协同作用发挥抗炎作用,为后续地锦草抗炎作用的靶点和通路研究奠定基础,为其深入研究与应用提供了科学依据和数据支撑,对深入阐述中药的活性成分、药理学作用及相关机制具有重要作用。今后可以加强药理学实验,验证地锦草对关键靶点的调节作用以及药物对机体的免疫调节作用。

参考文献

- [1] YEUNG Y T, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, et al. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2018, 24(14): 1449-1484.
- [2] SALEEM U, AHMAD B, AHMAD M, et al. Anti-nociceptive, anti-inflammatory and anti-pyretic activities of latex and leaves methanol extract of *Euphorbia helioscopia*[J]. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 2015, 5(4): 322-328.
- [3] VARELA M L, MOGILDEA M, MORENO I, et al. Acute inflammation and metabolism[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1115-1127.
- [4] CONFORTI F, SOSA S, MARRELLI M, et al. The protective ability of Mediterranean dietary plants against the oxidative damage: The role of radical oxygen species in inflammation and the polyphenol, flavonoid and sterol contents[J]. *Food Chemistry*, 2009, 112(3): 587-594.
- [5] DHARMASIRI M G, JAYAKODY J R, GALHENA G, et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of mature fresh leaves of *Vitex negundo*[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 87(2/3): 199-206.
- [6] 杨晓娟, 胡黄婉茵, 张海珠, 等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒

- 粒抗炎镇痛活性作用分析[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3094-3106.
- [7] 高广森, 杨玲玲, 杨秀娟, 等. 甘草有效成分及复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 264-274.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1088.
- [9] 田 瑛. 中药地锦草抗 HBV 活性成分研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2010.
- [10] 徐 斌, 李盛华, 周明旺, 等. 槲皮素通过激活自噬对 LPS 诱导的软骨细胞基质代谢及炎症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 92-98.
- [11] PEI Y, PARKS J S, KANG H W. Quercetin alleviates high-fat diet-induced inflammation in brown adipose tissue[J]. *Journal of Functional Foods*, 2021, 85: 104614.
- [12] MOLITORISOVA M, SUTOVSKA M, KAZIMIEROVA I, et al. The anti-asthmatic potential of flavonol kaempferol in an experimental model of allergic airway inflammation[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 891: 173698.
- [13] 郑文贺, 闫 超. 地锦草总黄酮对肠源性脓毒症大鼠的肠道保护作用[J]. 福建中医药, 2022, 53(1): 35-39.
- [14] 杜培培. 地锦草总黄酮对 T2DM 大鼠糖脂代谢、炎症因子及氧化应激的干预作用[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2021, 33(4): 1-4, 12.
- [15] 杨 帆, 刘笑梅. 地锦草冲剂联合莫匹罗星软膏治疗非特异性外阴炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(13): 148-150.
- [16] 牛 明, 张斯琴, 张 博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [17] 周梦楠, 陈向阳, 陈晓鹤, 等. 基于“优势成分预测-潜在靶点筛选”的“2R 网络药理学”的中药复方有效组分研究方法的构建[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2363-2369.
- [18] 世界中医药学会联合会. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [19] 但文超, 刘红旭, 何庆勇, 等. 基于网络药理学与分子对接方法探讨黄山药干预冠心病的作用机制研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2021, 23(6): 1829-1843.
- [20] SONG E H, KIM H J, JEONG J, et al. A ¹H HR-MAS NMR-based metabolomic study for metabolic characterization of rice grain from various *Oryza sativa* L. cultivars[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(15): 3009-3016.
- [21] ARBONA V, IGLESIAS D J, TALÓN M, et al. Plant phenotype demarcation using nontargeted LC-MS and GC-MS metabolite profiling[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(16): 7338-7347.
- [22] 张 伟, 卢 引, 顾雪竹, 等. 地锦草挥发性成分的 HS-SPME-GC-MS 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 66-68.
- [23] 侯 静, 黎 理, 蔡 毅. 地锦草组药用植物的研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2020, 35(2): 218-224.
- [24] 许慧瑶, 薛建云, 卢玉栋, 等. 地锦草有效成分的提取及其生物活性的研究[J]. 广州化学, 2020, 45(1): 24-30.
- [25] 邹 翔, 张 月, 汲晨锋, 等. 基于网络药理学的青龙衣抗肿瘤潜在分子机制探讨[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2019, 53 (5): 459-464.
- [26] 戚 璐, 徐 俊, 许 杰, 等. 基于网络药理及分子对接探讨茵陈五苓散治疗原发性胆汁性胆管炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 206-214, 221.
- [27] 张 青, 徐 月, 彭 伟, 等. 分子对接结合网络药理学研究桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的分子作用机制[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4673-4684.
- [28] 李丽婷, 邱海燕, 刘迷迷, 等. 基于系统药理学的白芍-甘草药对作用机制分析[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2101-2114.
- [29] YANG W S, JEONG D, YI Y S, et al. Myrsine seguini ethanolic extract and its active component quercetin inhibit macrophage activation and peritonitis induced by LPS by targeting to Syk/Src/IRAK-1 [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 151 (3): 1165-1174.
- [30] 王冬敬, 于海洋, 上官玲艳, 等. 芹菜素通过调节肺炎链球菌脑膜炎大鼠模型中 MyD88/NF- κ B 信号通路抑制脑组织细胞凋亡和炎症[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(2): 142-148.
- [31] 刘静文, 邵 茗, 刘江文, 等. 鞣花酸调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路改善脂多糖诱导的小鼠肠道炎症[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2023, 32(5): 532-536.
- [32] HASSONIZADEH FALAHIEH K, SARKAKI A, EDALATMANESH M, et al. Ellagic acid attenuates post-cerebral ischemia and reperfusion behavioral deficits by decreasing brain tissue inflammation in rats[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2020, 23(5): 645-653.
- [33] 顾志荣, 许爱霞, 李 芳, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路研究中药及其活性成分的中枢神经保护作用最新进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(13): 1593-1599.
- [34] SOMADE O T, ADEYI O E, AJAYI B O, et al. Syringic and ascorbic acids prevent NDMA-induced pulmonary fibrogenesis, inflammation, apoptosis, and oxidative stress through the regulation of PI3K-Akt/PKB-mTOR-PTEN signaling pathway [J]. *Metabolism Open*, 2022, 14: 100179.
- [35] PARK C M, SONG Y S. Luteolin and luteolin-7-O-glucoside inhibit lipopolysaccharide-induced inflammatory responses through modulation of NF- κ B/AP-1/PI3K-Akt signaling cascades in RAW 264.7 cells[J]. *Nutrition Research and Practice*, 2013, 7 (6): 423-429.
- [36] 陈 婷, 卢美琪, 高 昂, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究槐花散治疗溃疡性结肠炎的机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4): 2071-2076.
- [37] 褚小磊, 柴继侠, 郭 帅, 等. 槲皮素对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜血管新生的影响[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(3): 301-309.