

【实验研究】

基于UPLC-Q-TOF-MS/MS和网络药理学结合分子对接的凹叶景天抗肝癌质量标志物(Q-Marker)研究

刘晓芳¹, 丘 琴^{1*}, 覃芳芳¹, 韦红杏¹, 秦祖杰^{2*}, 甄汉深¹, 魏江存², 陆雨心¹

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530022

2. 广西国际壮医医院, 广西 南宁 530001

摘要: 目的 利用高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法(UPLC-Q-TOF-MS/MS)分析凹叶景天醋酸乙酯部位的化学成分,并结合网络药理学进行凹叶景天抗肝癌质量标志物(Q-Marker)的预测分析。方法 利用UPLC-Q-TOF-MS/MS快速鉴定凹叶景天醋酸乙酯部位的化学成分;利用Swiss ADME平台,根据筛选原则确定活性成分;运用Swiss Target Prediction平台预测凹叶景天的成分靶点, GeneCards平台获得相关疾病靶点, Venny平台获得成分和疾病的交集靶点,并构建“活性成分-靶点”网络;通过String数据库和Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并筛选核心靶点;利用David数据库对潜在的核心靶点进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析;采用分子对接技术进行验证。结果 从凹叶景天醋酸乙酯部位中共鉴定58个成分,黄酮类23个、有机酸类16个、酚类4个、香豆素类4个、萜类2个、苯酞类2个等。网络药理学研究筛选出39种活性成分,药物-疾病靶点140个;PPI网络筛选出AKT1、EGFR、STAT3、CASP3、ESR1等18个核心靶点;富集分析显示,凹叶景天主要以癌症通路、PI3K-Akt信号通路、癌症中的微小RNA信号通路、MAPK信号通路等为主要信号通路,从而发挥抗肝癌的作用。分子对接结果显示预测的Q-Marker及核心靶点之间具有良好的亲和力。结论 凹叶景天是通过多成分、多靶点、多途径发挥抗肝癌的作用,预测出山柰素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素、木犀草素、芹菜素和苜蓿素7个成分可作为凹叶景天抗肝癌的Q-Marker。

关键词: 凹叶景天; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 肝癌; 网络药理学; 分子对接; 质量标志物(Q-Marker); 山柰素; 异鼠李素; 山柰酚; 槲皮素; 木犀草素; 芹菜素; 苜蓿素

中图分类号: R285.5; R284 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)10-2210-17

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.003

Study on anti-liver cancer quality markers (Q-Marker) of *Sedum emarginatum* based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology combined with molecular docking

LIU Xiaofang¹, QIU Qin¹, QIN Fangfang¹, WEI Hongxing¹, QIN Zujie², ZHEN Hanshen¹, WEI Jiangcun², LU Yuxin¹

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530022, China

2. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530001, China

Abstract: **Objective** UPLC-Q-TOF-MS/MS was used to analyze the chemical composition of ethyl acetate in *Sedum emarginatum*, and the predictive analysis of quality markers (Q-Marker) of anti-liver cancer in *S. emarginatum* was carried out combined with

收稿日期: 2024-01-09

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(2023GXNSFAA026364);广西研究生教育创新计划项目(YCSW2023389);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-少数民族药学(壮药学)(zyyzdxk-2023165);广西壮瑶药重点实验室(桂科基字(2014)32号);壮瑶药协同创新中心(桂教科研(2013)20号);广西壮族自治区民族药资源与应用工程研究中心(桂发改高技函(2020)2605号);广西科技基地和人才专项(桂科AD21238031);广西重点研发计划项目(桂科AB21196016);广西中医药重点学科壮药学(GZXK-Z-20-64);广西一流学科中药学(民族药学)(桂教科研(2018)12号);广西高等学校中青年骨干教师教育计划项目(桂教教师(2022)60号);广西中医药大学“桂派杏林青年英才”培养项目(2022C032)

第一作者: 刘晓芳(1999—),硕士研究生。E-mail: 2252930148@qq.com

***共同通信作者:** 丘 琴(1983—),女,博士,教授,硕士研究生导师,主要从事中药药效物质基础及其质量评价的研究。

E-mail: 39446404@qq.com

秦祖杰(1966—),男(瑶族),教授,硕士研究生导师,研究方向为中医药教学、科研、临床。E-mail: 109741754@qq.com

network pharmacology. **Methods** The chemical constituents of ethyl acetate fraction of *S. emarginatum* were rapidly identified by UPLC-Q-TOF-MS/MS. According to the screening principle, the active components were determined by Swiss ADME platform. The Swiss Target Prediction platform was used to predict the component targets of *S. emarginatum*. The GeneCards platform was used to obtain the related disease targets. The Venny platform was used to obtain the intersection targets of components and diseases, and the 'active component-target' network was constructed. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed by String database and Cytoscape software, and the core targets were screened. Gene Ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) signal pathway enrichment analysis of potential core targets were performed using the David database. Molecular docking technology was used for verification. **Results** A total of 58 components were identified from the ethyl acetate extract, including 23 flavonoids, 16 organic acids, four phenols, four coumarins, two terpenoids, and two phthalides etc. A total of 39 active components and 140 drug-disease targets were screened out by network pharmacology. Eighteen core targets such as AKT1, EGFR, STAT3, CASP3 and ESR1 were screened from PPI network. Enrichment analysis showed that *S. emarginatum* played an anti-liver cancer role mainly through cancer pathway, PI3K-Akt signaling pathway, microRNA signaling pathway in cancer and MAPK signaling pathway, etc. Molecular docking results showed that there was a good affinity between the predicted Q-Marker and the core targets. **Conclusion** This study preliminarily clarified that *S. emarginatum* played an anti-liver cancer role through multi-component, multi-target and multi-pathway. It was predicted that kaempferide, isorhamnetin, kaempferol, quercetin, luteolin, apigenin and tricetin could be used as Q-Marker for anti-liver cancer of *S. emarginatum*.

Key words: *Sedum emarginatum* Migo.; UPLC-Q-TOF-MS/MS; anti-liver cancer; network pharmacology; molecular docking; quality markers (Q-Marker); kaempferide; isorhamnetin; kaempferol; quercetin; luteolin; apigenin; tricetin

肝癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,严重危害人类健康,影响人类生存和发展。现如今,我国的肝癌发病率排世界第5位,死亡率位居世界第2位^[1],这已经成为医疗行业关注的一大问题。目前,临床上治疗肝癌的方法有肝切除术、肝移植术、化疗等,虽具有一定疗效,但存在化疗不良反应大、整体治愈性低等问题^[2-3]。由于中药具有疗效确切、不良反应小等优势,越来越广泛地用于抗肝癌的治疗。

凹叶景天 *Sedum emarginatum* Migo. 始载于《本草纲目拾遗》^[4],为景天科景天属多年生肉质草本植物,别名马牙半支、石板菜、打不死等。其全草均可药用,味苦、酸,性凉,归心、肝经,具有清热解毒、止血和平肝的作用,浙江民间亦用于治疗肝炎^[5]。现代研究表明凹叶景天具有抗肿瘤作用,陈雨洁等^[6]通过MTT法检测其醋酸乙酯部位、正丁醇部位及总黄酮提取物对人肝癌细胞株 HepG2、人食管癌细胞株 EC109 及人结肠癌细胞株 SW480 的体外增殖抑制作用,发现其具有显著的抗肿瘤作用。本课题组^[7]前期通过体外实验 CCK-8 法研究凹叶景天不同部位对人肝癌 HepG2 细胞的增殖抑制作用,结果发现凹叶景天醋酸乙酯部位对肝癌细胞的抑制效果最佳。现有研究为凹叶景天抗肝癌作用的筛选提供了一定的依据,但目前对该药抗肝癌作用的活性成分及其作用机制尚未阐明。因此,本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对凹叶景天抗肝癌活性部位醋酸乙酯部位的化学成分进行表征,并结合网络药理学技术及分子对接技术,从多角度、多方面

系统阐述凹叶景天抗肝癌的作用机制和药效物质,从中筛选出其抗肝癌的质量标志物(Q-Marker),为凹叶景天抗肝癌的进一步研究提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器

Exion LC AC 液相色谱仪和 X500R QTOF 质谱仪(美国 SCIEX 公司);SCIEX OS 2.0 数据处理软件;SQP 型十万分之一电子分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司);Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。

1.2 药材与试剂

凹叶景天药材于2023年3月采自贵州省黔南布依族苗族自治州独山县,经广西中医药大学朱意麟实验师鉴定为景天科景天属凹叶景天 *Sedum emarginatum* Migo. 的全草。对照品芦丁(批号 C14450313,质量分数>98%),上海麦克林生化科技有限公司;咖啡酸(批号 MUST-22062118,质量分数>99.82%)、没食子酸(批号 MUST-22112411,质量分数>99.96%)、木犀草素(批号 MUST-17102605,质量分数>98.82%),成都曼思特生物科技有限公司;原儿茶酸(批号 110809-201205,质量分数>99.90%)、异鼠李素(批号 110860-201611,质量分数>99.90%)、芹菜素(批号 520-36-5,质量分数>99%)、山柰素(批号 LKZN-WCZF,质量分数>99%)、阿魏酸(批号 21ZY565,质量分数>99.40%)、山柰酚(批号 20ZY219,质量分数>99.82%)、槲皮素(批号 100081-201610,质量分数>99.10%)、金丝桃苷(批

号200303,质量分数>99%),中国食品药品检定研究院。甲醇和甲酸均为质谱纯,分别购自美国Thermo Fisher Scientific公司和上海安谱科学仪器有限公司;水为超纯水;95%乙醇(批号:20220612,江苏通远工贸有限公司);石油醚(分析纯,批号:20221011701,成都市科隆化学有限公司);醋酸乙酯(分析纯,批号:220706,四川西陇科学有限公司)。

2 方法

2.1 混合对照品溶液的制备

精密称取芦丁、原儿茶酸、异鼠李素、芹菜素、咖啡酸、山柰素、阿魏酸、没食子酸、山柰酚、槲皮素、木犀草素、金丝桃苷等对照品适量,加入甲醇至10 mL量瓶中,制成质量浓度为5.40、6.00、5.50、6.30、7.15、6.65、6.30、5.55、6.65、5.90、5.90、5.90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

取凹叶景天干燥药材适量,剪成段后用10倍量的70%乙醇浸泡30 min,回流提取3次,滤过,合并提取液,减压浓缩至无醇味,即得到70%乙醇提取物浓缩液,再依次用石油醚、醋酸乙酯分别萃取6~7次,将醋酸乙酯部分减压浓缩制得醋酸乙酯部位浸膏,置于干燥器中保存备用。

精密称定凹叶景天醋酸乙酯部位浸膏0.0531 g,加入50 mL甲醇,溶解,再精密移取5 mL溶液于10 mL量瓶中,定容至刻度线,制备成质量浓度为0.5310 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试品溶液。

2.3 UPLC-Q-TOF-MS/MS分析条件

2.3.1 色谱条件 色谱柱为Thermo scientific Accucore C₁₈(100 mm×2.1 mm, 2.6 μm);流动相为甲醇-0.1%甲酸水,梯度洗脱:0~5 min, 5%→30%甲醇;5~25 min, 30%→75%甲醇;25~30 min, 75%→95%甲醇;体积流量0.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$;柱温40.0 $^{\circ}\text{C}$;进样量3 μL 。

2.3.2 质谱条件 电喷雾电离源(ESI),正、负离子模式;扫描范围 m/z 100~1 500;碰撞能量35 eV;离子源温度为600 $^{\circ}\text{C}$;喷雾电压5 500 V。

2.4 数据处理

采用UPLC-Q-TOF-MS/MS技术对凹叶景天醋酸乙酯部位进行分析,选择正负离子模式,获取总离子流图(TIC)。通过SCIX OS数据处理系统软件,利用高分辨质谱获得化合物精确的相对分子质量,再将其与中药化学成分数据库(TCM MS/MS 2.1)及天然产物高分辨质谱数据库(natural products HR-MSMS 2.0)、相关文献报道及对照品信息等进行二级

质谱数据比对,最终确认化合物信息。

2.5 网络药理学预测凹叶景天抗肝癌的Q-Marker及作用机制

2.5.1 中药-活性成分-靶点网络的构建 将UPLC-Q-TOF-MS/MS鉴定的化合物信息上传到Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中检索其化学结构,导入到Swiss ADME平台筛选活性成分。需满足以下条件被筛选:(1)胃肠道吸收(GI absorption)为“High”;(2)5种类药性(Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge)的结果中满足2个及以上“Yes”。并通过Swiss Target Prediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行分子靶点预测,研究对象设置为人源基因,筛选出“probability”>0的靶点。将得到的靶点进行合并去重,再利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)对靶点基因进行规范统一,最终得到药物相关靶点。以“liver cancer”为关键词,在人类基因数据库(GeneCards,<https://www.genecards.org>)中检索肝癌的疾病靶点,再利用中位数原则筛选得到疾病的潜在靶点。将筛选活性成分靶点与疾病的潜在靶点取交集,利用Venny在线工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)绘制韦恩图,得到交集靶点。最后,将中药、活性成分和交集靶点信息导入Cytoscape 3.6.0软件构建中药-活性成分-靶点网络图。

2.5.2 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 将“药物-疾病”交集靶点导入String数据库(<https://cn.string-db.org/>)中,物种选择“Homo sapiens”,最小互作阈值设为“medium confidence(0.400)”,获取交集靶点PPI网络图,利用Cytoscape 3.6.0软件,通过NetworkAnalyser工具对网络进行分析,根据节点度值(degree)筛选关键核心靶点,构建关键靶点PPI网络图。

2.5.3 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将获得的“药物疾病”交集靶点上传至David数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行GO和KEGG富集分析,以 $P<0.05$ 作为筛选条件,并分别将排行前20的条目进行可视化处理。

2.5.4 分子对接 利用PubChem数据库下载前10个筛选出的关键活性成分的二维结构的SDF格式文件,并通过Open Babel 3.1.1软件将其转换为PDB格式文件;从PDB数据库中获得核心靶点蛋白结构PDB格式文件,利用PYMOL 2.5.1软件进行蛋白结构预处理,包括去除水分子和配体。使用Auto Dock Tools 1.5.6软件对靶点蛋白和关键活性成分加氢、计算电荷等处理。利用Auto Dock进行分子对接,计算结合能。通过结合能评估关键

活性成分与靶蛋白的结合活性,结合能越小代表其对接结果越好。最后用PyMOL2.5.1软件对结合能较低的构象进行可视化分析。

3 结果

3.1 基于HPLC-Q-TOF-MS/MS的凹叶景天化学成分分析

基于HPLC-Q-TOF-MS/MS技术,凹叶景天供试品溶液分别在正离子、负离子模式下扫描并获取TIC,见图1。凹叶景天化学成分的精确相对分子信

息由UPLC-Q-TOF-MS/MS获得,由SCIX OS数据处理系统采集并计算,随后通过与中药化学成分数据库(TCM MS/MS 2.1)及天然产物高分辨质谱数据库(natural products HR-MSMS 2.0)比对获得成分鉴定结果,具体信息见表1。为进一步确定成分,再结合相关文献报道及对照品信息进行结构分析及鉴定,最终鉴定出58个化合物,其中包括23个黄酮类、16个有机酸类、4个酚类、4个香豆素类、2个萜类、2个苯酚类等化学成分。

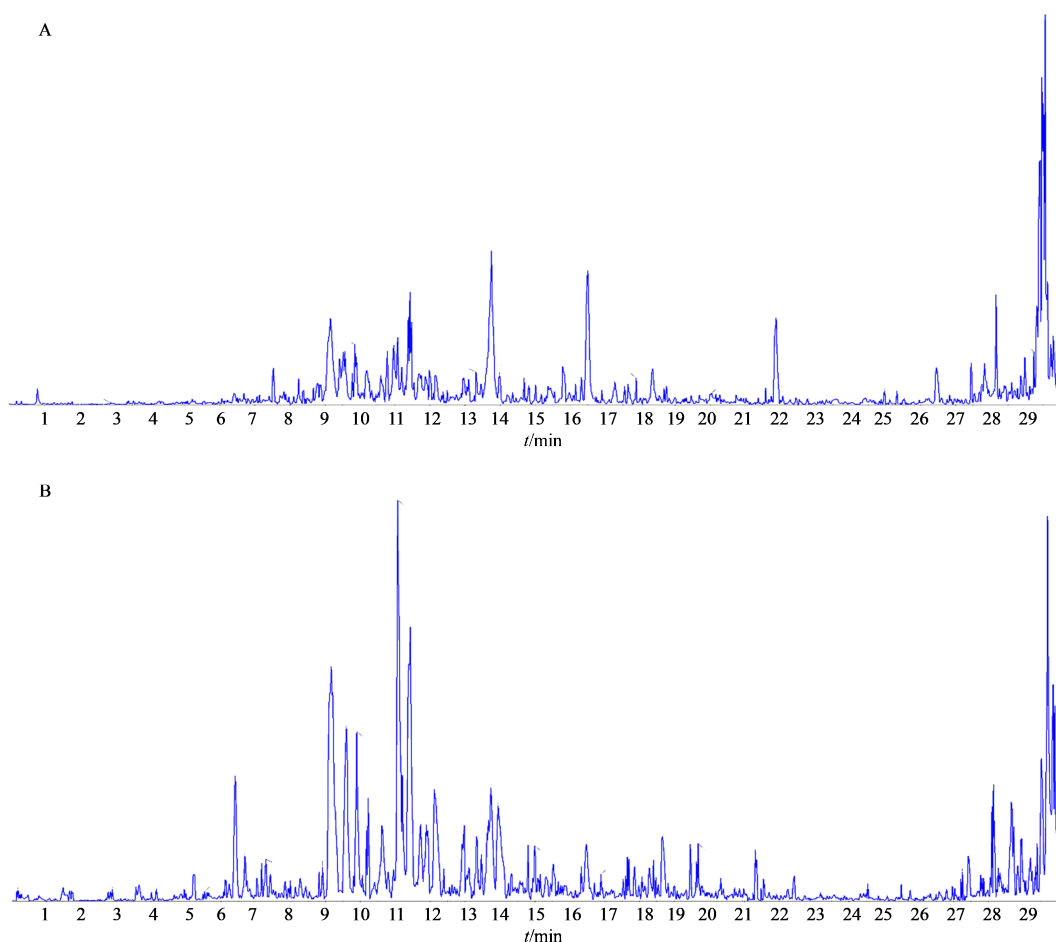


图1 正(A)、负(B)离子模式下凹叶景天醋酸乙酯部位总离子流图

Fig. 1 Total ion flow chart of ethyl acetate fraction of *S. emarginatum* in positive (A) and negative (B) ion modes

3.2 凹叶景天治疗肝癌的关键靶点分析

将HPLC-Q-TOF-MS/MS技术鉴定的58个化合物,通过Swiss ADME平台筛选,并利用SwissTarget Prediction数据库对活性成分靶点进行预测,剔除重复靶点,最终筛选出39个活性成分,预测到481个药物相关靶点。具体活性成分见表2。

运用GeneCards数据库中检索与肝癌相关靶点,共得到19 703个。并以Relevance score为参数指标,以中位数进行筛选,最终得到1 231个疾病潜在靶

点。将凹叶景天活性成分的481个靶点与1 231个肝癌疾病靶点导入Venny在线平台绘制韦恩图,如图2,获得凹叶景天抗肝癌共同靶点140个。

3.3 “中药-活性成分-靶点”网络图构建分析

将凹叶景天中抗肝癌的39种活性成分和140个交集靶点导入Cytoscape3.6.0软件,构建“中药-活性成分-靶点”网络。结果显示,共有180个节点,872条边,并以degree值来显示(形状越大,颜色越深,degree值越高),结果见图3。图中39个六边形

表1 凹叶景天醋酸乙酯部位化学成分解析

Table 1 Analysis of chemical constituents of ethyl acetate fraction of *S. emarginatum*

编号	t_R / min	化合物	离子 模式	m/z		误差 ($\times 10^{-6}$)	离子碎片(m/z)	类别
				理论值	实测值			
1	0.793	腺嘌呤 ^[8]	$[M+H]^+$	136.061 7	136.061 2	-3.9	119.035 8、109.051 9	嘌呤类
	0.788	腺嘌呤 ^[9]	$[M-H]^-$	134.047 2	134.047 0	-1.7	134.047 6、107.036 7	嘌呤类
2	0.795	尿苷 ^[10]	$[M-H]^-$	243.062 3	243.062 2	-0.3	243.067 6、200.056 5、140.033 5、 110.024 7	核苷类
3	0.955	烟酰胺 ^[11]	$[M+H]^+$	123.055 3	123.055 5	2.0	123.056 5、106.030 6	酰胺类
4	0.982	烟酸 ^[12]	$[M+H]^+$	124.039 3	124.039 3	0.1	124.040 4、106.029 9	有机酸类
5	1.256	丁二酸 ^[13]	$[M-H]^-$	117.019 3	117.019 2	-1.0	117.017 0	有机酸类
6	1.793	没食子酸 ^{[14]*}	$[M+H]^+$	171.028 8	171.029 1	1.8	171.029 4、153.019 7、143.036 4、 135.009 2、116.930 6	有机酸类
	1.719	没食子酸 ^{[15]*}	$[M-H]^-$	169.014 2	169.014 0	-1.4	125.023 8、107.014 2	有机酸类
7	2.930	原儿茶酸 ^{[14]*}	$[M+H]^+$	155.033 8	155.034 2	2.4	155.033 2、137.025 2、109.029 8	有机酸类
	2.891	原儿茶酸 ^{[10]*}	$[M-H]^-$	153.019 3	153.019 2	-0.7	153.018 1、109.029 0	有机酸类
8	3.682	原儿茶醛 ^[16]	$[M-H]^-$	137.024 4	137.024 3	-0.8	119.012 7、109.029 4、108.021 8	酚类
9	3.779	没食子酸甲酯 ^[17]	$[M-H]^-$	183.029 9	183.029 7	-0.9	124.016 6、168.006 2	有机酸类
10	3.903	丁香酸葡萄糖 苷 ^[18]	$[M-H]^-$	359.098 4	359.098 2	-0.6	197.046 0、182.023 3、153.055 5、 138.032 7	糖苷类
11	4.209	对羟基苯甲酸 ^[19]	$[M+H]^+$	139.039 0	139.039 2	1.6	139.060 6、121.029 8、111.045 6	有机酸类
12	4.692	异香草醛 ^[13]	$[M-H]^-$	151.040 1	151.040 2	0.8	136.017 3、108.021 7	酚类
13	4.759	秦皮甲素 ^[20]	$[M+H]^+$	341.086 7	341.086 8	0.2	341.098 9、179.035 4	香豆素类
14	5.034	秦皮乙素 ^[21]	$[M+H]^+$	179.033 8	179.034 1	1.4	179.035 1、123.045 2、105.034 6	香豆素类
	4.953	秦皮乙素 ^[22]	$[M-H]^-$	177.019 3	177.019 0	-1.7	149.024 4、133.029 5、105.034 7	香豆素类
15	4.960	龙胆苦苷 ^[23]	$[M-H]^-$	355.103 4	355.103 1	-0.9	177.019 1、149.061 5	萜类
16	5.220	异香草酸 ^[24]	$[M+H]^+$	169.049 5	169.050 1	3.3	151.039 4、125.060 2	有机酸类
	5.163	异香草酸 ^[24]	$[M-H]^-$	167.034 9	167.035 0	0.3	167.033 7、152.011 3、123.044 3、 108.021 4	有机酸类
17	5.221	咖啡酸 ^{[25]*}	$[M+H]^+$	181.049 5	181.050 0	2.8	181.127 7、163.040 0、145.029 9、 135.0451、117.0345	有机酸类
	5.231	咖啡酸 ^{[26]*}	$[M-H]^-$	179.035 0	179.034 6	-2.1	135.044 3、117.034 2、107.050 3	有机酸类
18	5.265	7-羟基香豆素 ^[27]	$[M+H]^+$	163.039 0	163.038 9	-0.3	163.040 1、145.029 3、135.044 7、 117.034 6	香豆素类
19	6.208	金腰乙素 ^[28]	$[M-H]^-$	373.092 9	373.093 1	0.5	327.091 8、285.114 5、257.083 0	黄酮类
20	6.316	香草酸 ^[29]	$[M-H]^-$	167.034 9	167.035 0	0.3	167.035 7、152.014 2、108.022 6	有机酸类
21	6.390	丁香酸 ^[30]	$[M+H]^+$	199.060 1	199.060 8	3.3	153.019 2、137.028 1、125.025 0、 121.070 3	有机酸类
22	6.414	没食子酸乙酯 ^[31]	$[M-H]^-$	197.045 5	197.045 6	0.2	169.014 3、124.016 5、140.011 2	有机酸类
23	6.691	对香豆酸 ^[32]	$[M+H]^+$	165.054 7	165.055 0	2.1	147.044 6、165.056 8、119.049 8	有机酸类
	6.684	对香豆酸 ^[26]	$[M-H]^-$	163.040 1	163.039 9	-1.0	163.040 1、119.049 3	有机酸类
24	6.904	橄榄树脂素 ^[33]	$[M-H]^-$	375.144 9	375.144 8	-0.3	360.122 5、179.037 6	木脂素类
25	7.417	阿魏酸 ^{[34]*}	$[M+H]^+$	195.065 2	195.065 5	1.5	177.055 7、162.033 7、149.060 8	有机酸类
26	7.522	夏佛塔苷 ^[35]	$[M+H]^+$	565.155 1	565.155 7	1.0	565.156 4、547.148 8、511.125 7、 427.105 3、409.091 7、379.085 6	黄酮类
27	8.404	芦丁 ^{[36]*}	$[M+H]^+$	611.160 7	611.162 0	2.2	465.102 7、303.050 7	黄酮类
	8.452	芦丁 ^{[37]*}	$[M-H]^-$	609.146 1	609.145 7	-0.7	609.146 8、463.089 6、301.036 2、 300.027 7、151.006 8	黄酮类

表1 (续)

编号	t_R / min	化合物	离子 模式	m/z		误差 ($\times 10^{-6}$)	离子碎片(m/z)	类别
				理论值	实测值			
28	9.089	新蛇床内酯 ^[38]	$[M+H]^+$	195.138 0	195.138 4	2.3	195.121 0、177.139 1、149.063 1	苯酞类
29	9.578	金丝桃苷 ^{[39]*}	$[M-H]^-$	463.088 2	463.087 6	-1.3	301.034 6、300.026 7、151.003 6、 178.998 8、121.029 6、271.023 9、 255.029 6	黄酮类
30	9.648	鞣花酸 ^[40]	$[M+H]^+$	303.013 5	303.013 9	1.2	285.038 0、257.044 2、229.050 9	有机酸类
	9.740	鞣花酸 ^[41]	$[M-H]^-$	300.999 0	300.999 0	0	300.998 9、283.997 4、257.007 9、 229.013 8、201.018 5、185.026 1	有机酸类
31	9.734	白藜芦醇 ^[42]	$[M-H]^-$	227.071 3	227.071 3	-0.1	227.072 2、185.060 4、158.978 3、 143.0539	酚类
32	9.931	异鼠李素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖-7- <i>O</i> - α - <i>L</i> -鼠李糖苷 ^[43]	$[M-H]^-$	623.161 7	623.161 6	-0.2	300.026 9、315.050 0、461.108 5、 477.103 8	黄酮类
33	11.060	山柰酚 ^{[44]*}	$[M+H]^+$	287.054 5	287.054 4	-0.5	269.044 5、258.053 1、241.050 9、 213.055 6、185.061 0、165.019 3、 153.018 9、121.029 3、107.050 0	黄酮类
34	11.083	木犀草苷 ^[45]	$[M+H]^+$	449.107 8	449.107 7	-0.3	287.053 7、258.053 8、145.050 8	黄酮类
	11.093	木犀草苷 ^[46]	$[M-H]^-$	447.093 3	447.092 2	-2.4	285.039 3、284.031 3、255.028 7、 227.033 9、151.003 7	黄酮类
35	11.213	山柰酚 ^[47]	$[M-H]^-$	577.156 3	577.155 8	-0.8	431.098 4、430.091 5、285.040 0、 283.024 5、255.030 2	黄酮类
36	11.252	小麦黄素-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷 ^[48]	$[M+H]^+$	493.134 0	493.134 7	1.4	493.140 3、331.081 9	黄酮类
37	11.281	苜蓿素-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷(苜蓿苷) ^[49]	$[M-H]^-$	491.119 5	491.119 3	-0.5	491.119 6、476.097 5、461.073 7、 328.059 4、313.036 0、299.020 2、 285.039 8	黄酮类
38	11.416	异鼠李素-7-葡萄糖苷 ^[50]	$[M-H]^-$	477.103 8	477.103 3	-1.1	477.102 6、315.050 7	黄酮类
39	11.565	藜芦内酯 ^[51]	$[M+H]^+$	191.106 6	191.106 6	-0.1	173.100 2、145.102 6、105.070 3、 163.112 6、155.085 9	苯酞类
40	11.567	α -细辛脑 ^[13]	$[M+H]^+$	209.117 2	209.117 7	2.2	194.1298、163.1148、149.0969、 107.0870	挥发油类
41	11.830	山柰酚-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃阿拉伯糖苷 ^[44]	$[M-H]^-$	417.082 7	417.082 5	-0.5	349.006 3、284.032 4、255.031 0、 227.035 7	黄酮类
42	12.046	咖啡酸乙酯 ^[52]	$[M-H]^-$	207.066 3	207.066 3	0	179.034 4、135.045 2、161.024 4	酚类
43	13.029	槲皮素 ^{[38]*}	$[M+H]^+$	303.049 9	303.050 1	0.7	303.049 9、285.039 1、257.045 4、 229.050 7、153.019 3、137.024 7	黄酮类
	13.048	槲皮素 ^{[53]*}	$[M-H]^-$	301.035 4	301.035 2	-0.7	301.035 1、151.003 5	黄酮类
44	13.987	木犀草素 ^{[54]*}	$[M+H]^+$	287.055 0	287.054 9	-0.5	269.046 3、213.056 1、153.018 9	黄酮类
45	14.790	1,5-二咖啡酰奎宁酸 ^[55]	$[M+H]^+$	517.1341	517.1363	4.3	135.118 1、319.215 4	有机酸类
46	14.997	阿福豆苷 ^[56]	$[M-H]^-$	431.098 4	431.097 5	-2.0	285.040 1、151.003 4	黄酮类
47	15.856	芹菜素 ^{[57]*}	$[M+H]^+$	271.060 0	271.060 4	1.3	271.060 1、243.066 8、229.049 8、 163.040 1、153.019 2、145.029 5、 119.050 2	黄酮类

表1 (续)

编号	t_R / min	化合物	离子 模式	m/z		误差 ($\times 10^{-6}$)	离子碎片(m/z)	类别
				理论值	实测值			
	15.839	芹菜素 ^{[57]*}	[M-H] ⁻	269.045 4	269.045 3	-0.5	269.045 1、225.055 8、183.045 1、 159.044 9、151.003 6、121.029 4、 117.034 4、107.014 0	黄酮类
48	15.993	蟛蜞菊内酯 ^[58]	[M+H] ⁺	315.050 0	315.049 7	-0.8	297.064 0、287.057 2	香豆素类
	15.975	蟛蜞菊内酯 ^[58]	[M-H] ⁻	313.035 3	313.035 5	0.6	298.010 7、270.018 1、242.020 5	香豆素类
49	15.995	异鼠李素 ^{[44]*}	[M+H] ⁺	317.065 6	317.065 7	0.4	302.043 8、285.041 2、217.051 3、 203.034 3、153.019 5、121.030 1	黄酮类
50	16.211	山柰素 ^{[59]*}	[M-H] ⁻	299.056 1	299.056 1	0	299.057 5、284.033 4、227.035 6	黄酮类
51	16.358	苜蓿素 ^[49]	[M-H] ⁻	329.066 7	329.066 4	-0.8	314.043 1、299.019 5、271.024 7、 243.030 7、227.034 7	黄酮类
52	16.683	lupinalbin A ^[60]	[M-H] ⁻	283.024 8	283.024 9	0.2	255.030 2、227.034 7、183.045 6	黄酮类
53	19.406	白杨素 ^[61]	[M-H] ⁻	253.050 6	253.050 8	0.6	253.050 6、209.154 7	黄酮类
54	20.024	次野鸢尾黄素 ^[62]	[M+H] ⁺	387.107 4	387.108 3	2.2	387.107 8、371.077 4、357.063 7、 326.081 2	黄酮类
55	20.136	川陈皮素 ^[63]	[M+H] ⁺	403.138 8	403.139 3	1.3	388.116 8、373.092 4、355.082 5、 327.087 5	黄酮类
56	28.747	科罗索酸 ^[64]	[M-H] ⁻	471.348 0	471.349 3	2.7	427.312 5、393.183 6	萜类
57	29.499	四氢小檗碱 ^[65]	[M+H] ⁺	340.154 3	340.153 1	-3.5	340.350 0、149.134 1、	生物碱
58	29.649	亚麻酸 ^[66]	[M-H] ⁻	277.217 3	277.216 2	-3.9	277.216 0、259.207 0、233.227 0	有机酸类

*表示与对照品比对。
*Indicates comparison with reference standard.

表2 凹叶景天醋酸乙酯部位活性成分药动学评价
Table 2 Pharmacokinetic evaluation of active components in ethyl acetate fraction of *S. emarginatum*

编号	化合物名称	类药性满足个数	GI absorption	编号	化合物名称	类药性满足个数	GI absorption
L1	腺嘌呤	3	High	L21	鞣花酸	3	High
L2	烟酰胺	3	High	L22	白藜芦醇	5	High
L3	丁二酸	3	High	L23	山柰酚	5	High
L4	没食子酸	3	High	L24	藜芦内酯	4	High
L5	原儿茶酸	3	High	L25	α -细辛脑	5	High
L6	香草酸	4	High	L26	咖啡酸乙酯	5	High
L7	原儿茶醛	3	High	L27	槲皮素	5	High
L8	没食子酸甲酯	4	High	L28	lupinalbin A	5	High
L9	对羟基苯甲酸	3	High	L29	木犀草素	5	High
L10	异香草醛	3	High	L30	山柰素	5	High
L11	秦皮乙素	3	High	L31	芹菜素	5	High
L12	异香草酸	4	High	L32	蟛蜞菊内酯	5	High
L13	咖啡酸	4	High	L33	异鼠李素	5	High
L14	7-羟基香豆素	3	High	L34	苜蓿素	5	High
L15	金腰乙素	5	High	L35	白杨素	5	High
L16	丁香酸	4	High	L36	次野鸢尾黄素	5	High
L17	没食子酸乙酯	4	High	L37	川陈皮素	5	High
L18	对香豆酸	4	High	L38	科罗索酸	2	High
L19	阿魏酸	4	High	L39	四氢小檗碱	5	High
L20	新蛇床内酯	4	High				

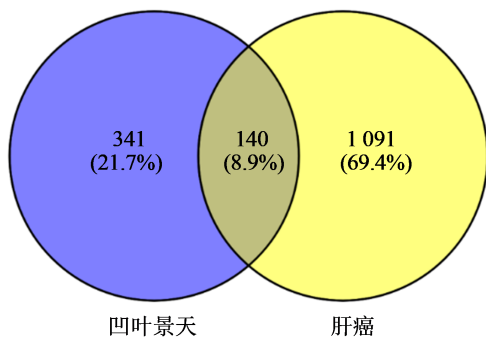


图 2 “药物-疾病”共同靶点 Venny 图
Fig. 2 Venny diagram of the common target of 'drug-disease'

节点为凹叶景天的 39 个活性成分,六边形里的数字对应着活性成分的编号(编号见表 1),140 个菱形节点代表与成分对应的作用靶点。根据 degree 值的大小,筛选出排名前 10 的活性成分作为关键活性成分,包括白杨素、金腰乙素、木犀草素、异鼠李素、苜蓿素、槲皮素、芹菜素、山柰酚、山柰素、新蛇床内酯,信息见表 3。

3.4 PPI 网络图构建分析

把活性成分和疾病交集的 140 个靶点导入 String 平台,构建 PPI 网络,结果见图 4。共获得 140 个节点(靶点蛋白)和 2 862 条边(蛋白相互作用)。经 Network Analyser 分析计算各节点的网络

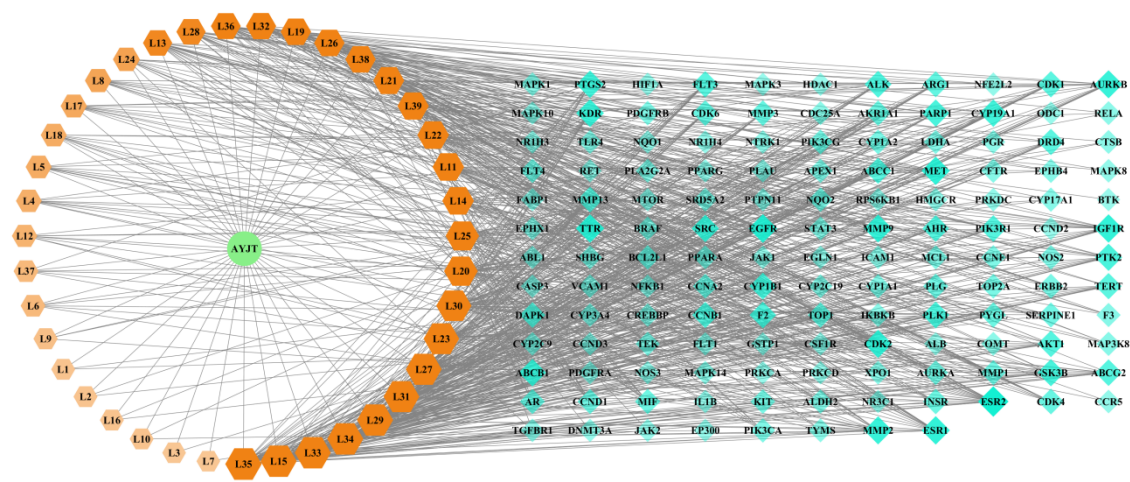


图 3 凹叶景天醋酸乙酯部位-活性成分-靶点网络图
Fig. 3 Ethyl acetate fraction of *S. emarginatum*-active ingredient–target network diagram

表 3 关键活性成分信息

排名	成分名称	化合物编号	Degree 值
1	白杨素	L35	45
2	金腰乙素	L15	44
3	木犀草素	L29	44
4	异鼠李素	L33	44
5	苜蓿素	L34	44
6	槲皮素	L27	43
7	芹菜素	L31	43
8	山柰酚	L23	42
9	山柰素	L30	41
10	新蛇床内酯	L20	36

拓扑学参数,以 degree 值的 2 倍中位数为阈值进行筛选,最终筛选得到 18 个相互作用的核心靶点,结

果见表 4。图中节点越大,颜色越深越重要。

3.5 GO 和 KEGG 分析结果

将凹叶景天抗肝癌的 140 个潜在作用靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 分析。以 $P<0.05$ 为筛选条件,得到 GO 条目 679 个和 KEGG 条目 163 个,其中 GO 条目包含生物过程(BP)487 个,细胞组分(CC)72 个,分子功能(MF)120 个,以 P 值排序后选取各自前 20 条目绘制气泡图 5、6,并进行后续分析。结果显示,凹叶景天抗肝癌的生物过程主要与细胞凋亡负调控、蛋白质磷酸化、激酶活性正向调节、肽基酪氨酸磷酸化、信号传导等有关;细胞组分主要富集于受体复合物、细胞质、细胞溶胶、细胞核、核质等;分子功能主要与蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、ATP 结合、蛋白激酶活性、蛋白质结合、生长因子结合等相关。KEGG 富集通路结果主要与癌症通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症

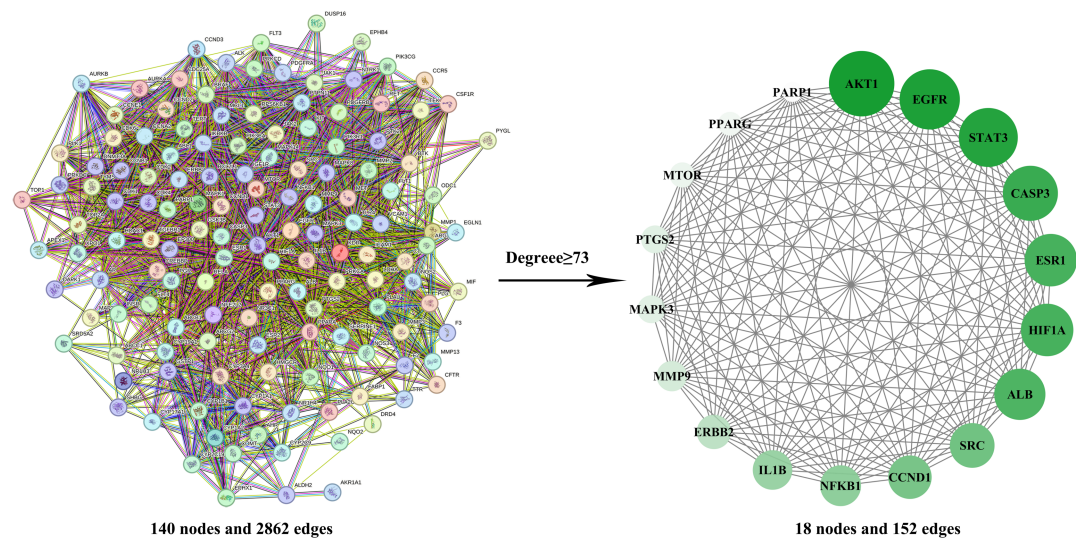


图 4 凹叶景天抗肝癌交集靶点 PPI 网络及核心靶点筛选
Fig. 4 PPI network and core target screening of anti-liver cancer intersection target of *S. emarginatum*

表 4 核心靶点信息

Table 4 Core target information

排名	靶点名称	基因名称	degree 值
1	丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1)	AKT1	108
2	表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor)	EGFR	104
3	信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3)	STAT3	103
4	胱天蛋白酶 3 (Caspase-3)	CASP3	100
5	雌激素受体 1 (estrogen receptor 1)	ESR1	98
6	低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α)	HIF1A	98
7	血清白蛋白 (serum albumin)	ALB	97
8	原癌基因酪氨酸一蛋白激酶 Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src)	SRC	92
9	细胞周期素 D1 (G ₁ /S-specific cyclin-D1)	CCND1	91
10	核因子- κ B1 (nuclear factor kappa-B1)	NFKB1	89
11	白细胞介素-1 β (interleukin 1 beta)	IL1B	88
12	酪氨酸激酶受体 2 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-2)	ERBB2	84
13	基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9)	MMP9	81
14	丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3)	MAPK3	79
15	前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2)	PTGS2	79
16	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR (serine/threonine-protein kinase mTOR)	MTOR	77
17	过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma)	PPARG	76
18	多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase)	PARP1	73

中的微小 RNA 信号通路、MAPK 信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路、Ras 信号通路相关。

3.6 分子对接验证结果

将筛选出排名前 10 的关键活性成分与 PPI 网络中排名前 4 (degree 值 > 100) 的关键核心靶点

AKT1 (PDB ID: 2UZR)、EGFR (PDB ID: 1A3P)、STAT3 (PDB ID: 1BG1)、CASP3 (PDB ID: 1QX3) 进行分子对接, 见表 5。对接结果显示, 所有对接结果的结合能均小于 $-20.92 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明关键活性成分与这 4 个关键核心靶点蛋白间均有较好的结合能



图 5 凹叶景天抗肝癌基因 GO 富集分析

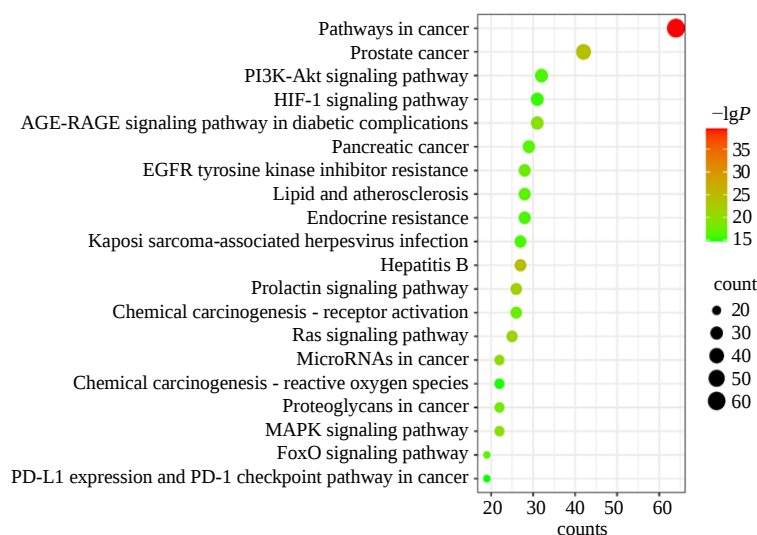
Fig. 5 GO enrichment analysis of anti-liver cancer genes in *S. emarginatum*

图 6 凹叶景天抗肝癌潜在靶点 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis of potential targets of *S. emarginatum* anti-liver cancer

力;结合能小于 $-29.28 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的有 11 组,提示其结合活性较强^[67],其中山柰素与 AKT1($-39.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、异鼠李素与 AKT1($-33.97 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、山柰酚与

AKT1($-33.81 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、芹菜素与 AKT1($-32.59 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、白杨素与 AKT1($-32.55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、槲皮素与 AKT1($-32.17 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)的结合能均小于 $-32 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,

表5 关键活性成分与关键核心靶点的结合能
Table 5 Binding energy of key active components and key core targets

配体名称	结合能/(kJ·mol ⁻¹)			
	AKT1	EGFR	STAT3	CASP3
白杨素(chrysin)	-32.55	-28.62	-26.32	-30.21
金腰乙素(chrysosplenetin)	-21.76	-21.55	-22.59	-22.09
木犀草素(luteolin)	-26.36	-26.65	-28.45	-28.28
异鼠李素(isorhamnetin)	-33.97	-27.70	-25.82	-28.07
苜蓿素(tricin)	-26.65	-26.48	-26.48	-24.77
槲皮素(querctetin)	-32.17	-25.56	-28.91	-29.04
芹菜素(apigenin)	-32.59	-29.50	-31.00	-27.20
山柰酚(kaempferol)	-33.81	-29.08	-29.92	-26.86
山柰素(kaempferide)	-39.92	-25.06	-28.41	-28.74
新蛇床内酯(sedanolid)	-28.37	-26.74	-25.40	-29.33

化合物对接构象见图7。由此可充分表明筛选出的凹叶景天中的10个关键活性成分均可与AKT1、EGFR、STAT3、CASP3核心蛋白结合,从而发挥良好的抗肝癌活性。

4 讨论

根据网络药理学筛选出的10个关键活性成分中,木犀草素可以通过抑制丙酮酸激酶 M2 亚型(PKM2)和NF-κB的表达诱导肝癌细胞发生自噬,促进细胞凋亡^[68-69]。异鼠李素亦可抑制人肝癌细胞的增殖,阻滞细胞周期,诱导细胞凋亡^[70]。槲皮素能抑制肝癌细胞SMMC-7721的G₀/G₁期,抑制AKT活化,激活Caspase-9从而促进细胞凋亡^[71]。芹菜素可以通过抑制Snai1和NF-κB通路,增加E-cad和Claudin3水平,并减少Vim和CDH2水平,调节肌

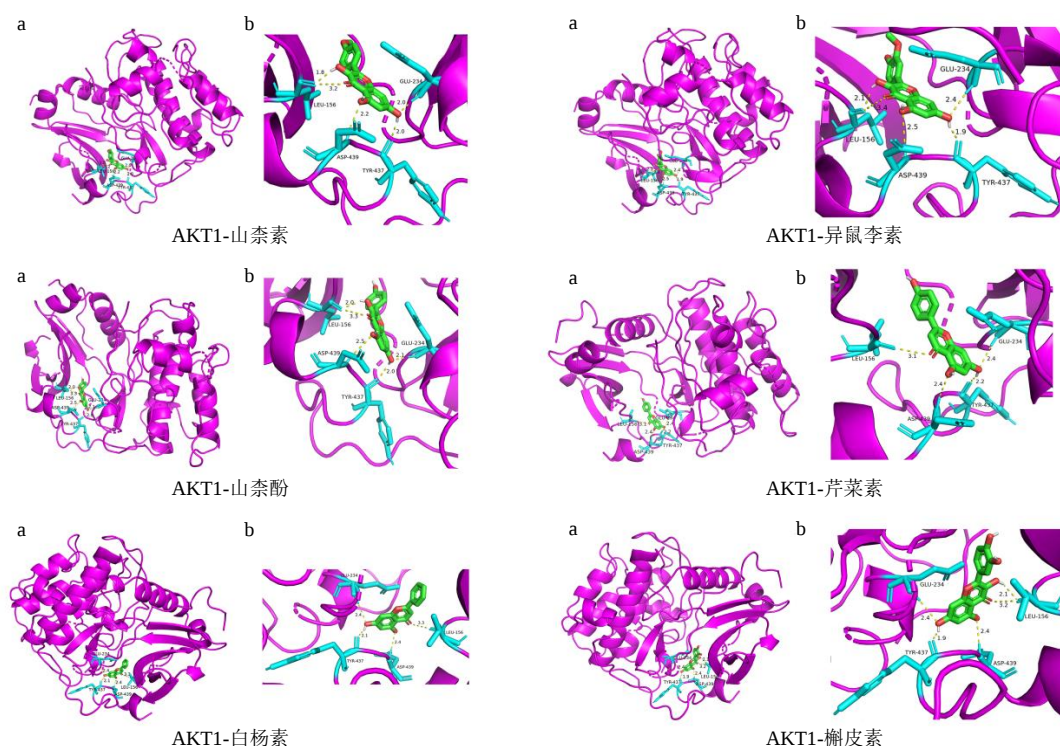


图7 分子对接结合模式图(a-整体图;b-局面图)

Fig. 7 Molecular docking binding mode diagram (a-whole diagram; b-situation map)

动蛋白聚合和细胞迁移,从而抑制人肝癌细胞Bel-7402侵袭和迁移^[72]。有研究报道,山柰酚可以通过线粒体途径和内质网应激途径诱导HepG2细胞凋亡^[73]。刘彦芳^[74]、陈艳等^[75]分别通过体内实验发现山柰素、苜蓿素具有抑制癌细胞增殖转移、诱导癌细胞凋亡的作用。丘琴等^[76]运用HPLC法建立并测定了凹叶景天茎叶中槲皮素、山柰素、异鼠李素3个成分含量的方法。黄凤音^[7]、Wang^[77]运用HPLC法分别建立并测定了凹叶景天药材中木犀草素、山柰

酚和槲皮素含量的测定方法。基于有效性和可测性,可考虑将凹叶景天中的山柰素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素、木犀草素、芹菜素和苜蓿素作为凹叶景天抗肝癌的Q-Marker。而金腰乙素、白杨素、新蛇床内酯目前缺乏抗肿瘤作用效果的文献和实验数据支撑,故暂时不列入Q-Marker行列。

根据KEGG通路分析,表明凹叶景天作用机制与肿瘤和炎症相关的通路,如癌症通路、PI3K-Akt通路等存在密切联系。PI3K/Akt信号通路在调节

细胞存活、生长、增殖、血管生成、转录、翻译和代谢方面发挥重要作用,是与增殖凋亡密切相关的信号通路^[78-79]。有研究表明,肝癌的生长与PI3K/Akt信号的活化有关,PI3K活性的提高与恶性肿瘤的发生密切相关;而Akt是肝癌发生、发展的重要分子,抑制Akt信号通路的激活,可抑制肿瘤的增殖和生长^[80-81]。这表明,凹叶景天抗肝癌的作用机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。AKT1为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,经PI3K/AKT激活后产生磷酸化AKT(p-AKT)起到了促进肿瘤细胞增殖功能,为PI3K/AKT信号通路的核心^[82]。EGFR是一种酪氨酸激酶受体,EGFR自身磷酸化后与生长因子受体结合蛋白(growth factor receptor-bound protein 2, Grb-2)的复合物直接或间接结合,激活Ras蛋白,使Erk1/2磷酸化,致细胞增殖^[83]。STAT3激活可以促进肿瘤细胞表达一系列免疫抑制分子,有研究表明玉屏风散通过抑制STAT3的活化来改善肝细胞癌免疫微环境中NK细胞的免疫活性,从而抑制肝细胞癌的发生发展^[84]。CASP3是肿瘤细胞凋亡的执行蛋白,激活CASP3可以促进肝癌细胞的凋亡,抑制肿瘤生长^[85]。ESR1是一个编码雌激素受体,可抑制肝脏致癌并建立性别特异性基因表,影响肝癌发病的性别差异^[85]。这些核心靶点可能与凹叶景天抗肝癌,抑制肝癌细胞的增殖,促进肝癌细胞的凋亡密切相关。分子对接结果进一步表明,核心化合物与这些核心蛋白具有较高的结合活性。

综上所述,凹叶景天是通过多成分、多靶点、多通路发挥抗肝癌的作用,其作用机制可能与癌症通路、PI3K-Akt通路、MAPK信号通路等有关,并初步预测出山柰素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素、木犀草素、芹菜素和苜蓿素7个成分可能为凹叶景天抗肝癌的Q-Marker。这7个活性成分均为黄酮类成分,由此也可推测出凹叶景天发挥其抗肝癌作用的关键成分类型为黄酮类成分。本研究可为进一步阐明凹叶景天抗肝癌的Q-Marker及作用机制提供研究方向和数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 288-303.
- [3] 李楠楠, 张玉峰, 刘玲芳. 鳖甲煎丸抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 江苏中医药, 2023, 55(3): 72-76.
- [4] Li N N, Zhang Y F, Liu L F. Review of antihepatoma mechanism of Biejiajian pill [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2023, 55(3): 72-76.
- [5] (清)赵学敏. 本草纲目拾遗 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1989.
- [6] (Qing Dynasty) Zhao X M. *Supplement to Compendium of Materia Medica* [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1989.
- [7] 叶梅芳, 魏怡林, 刘媛媛, 等. 基于HPLC指纹图谱与多成分含量测定的凹叶景天正丁醇部位差异性研究 [J]. 医药导报, 2023, 42(6): 904-911.
- [8] Ye M F, Wei Y L, Liu Y Y, et al. Study on the difference of *N*-butanol fractions of *Sedum emarginatum* Migo based on HPLC fingerprint and its multi-component content determination [J]. Her Med, 2023, 42(6): 904-911.
- [9] 陈雨洁, 林亲雄, 万定荣, 等. 景天属三种植物药不同提取部位及总黄酮抗肿瘤作用研究 [J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2011, 20(2): 88-92.
- [10] Chen Y J, Lin Q X, Wan D R, et al. Study on the anti-tumor activities of the different extract fractions and total flavones of the three *Sedum* plant drugs [J]. J Minzu Univ China Nat Sci Ed, 2011, 20(2): 88-92.
- [11] 黄凤音. 凹叶景天质量分析及其对人肝癌HepG2细胞的抑制作用及机制研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [12] Huang F Y. Quality analysis and its inhibitory effect and mechanism study of *Sedum emarginatum* migo in human hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2019.
- [13] 王允吉, 王海丹, 刘璐, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS的苦黄注射液化学成分分析 [J]. 中南药学, 2022, 20(10): 2295-2304.
- [14] Wang Y J, Wang H D, Liu L, et al. Identification of chemical components in Kuhuag injection by UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(10): 2295-2304.
- [15] 马博稷, 肖岩, 陈祖德, 等. UHPLC-Q-TOF-MS/MS分析青钱柳嫩叶渗漉提取液化学成分 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(13): 281-291.
- [16] Ma B J, Xiao Y, Chen Z D, et al. Analysis of chemical constituents in percolate the extract of *Cyclocarya paliurus* tender leaves by UHPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(13): 281-291.
- [17] 杨柯楠, 关永霞, 范建伟, 等. 基于UPLC-Q-Exactive

- Orbitrap-MS和网络药理学的川蛭通络胶囊化学成分及作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19): 5216-5234.
- Yang K N, Guan Y X, Fan J W, et al. Chemical constituents and mechanism of Chuanzhi Tongluo Capsules based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS and network pharmacology [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(19): 5216-5234.
- [11] 李金洲. 当归藤化学成分、UPLC指纹图谱、含量测定及当归藤原花青素纯化工艺、抗氧化活性研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- Li J Z. Studies on the chemical constituents, UPLC fingerprints, content determination, purification process and antioxidant activity of procyanidins from *Embelia parviflora* wall. [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2020.
- [12] 郝刚, 俞蕴莉, 顾炳仁. UPLC-MS/MS法测定奶粉中烟酸的含量[J]. 中国乳业, 2014(11): 54-58.
- Hao G, Yu Y L, Gu B R. Determination of nicotinic acid in milk powder by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. China Dairy, 2014(11): 54-58.
- [13] 董世奇, 赵鹿, 张东旭, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的扎冲十三味丸化学成分分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1546-1557.
- Dong S Q, Zhao L, Zhang D X, et al. Identification of chemical constituents in Zhachong Shisanwei Pills by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(6): 1546-1557.
- [14] 龙红萍, 易健, 蔺晓源, 等. 基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS技术的复方钩藤降压片化学成分分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(3): 396-403.
- Long H P, Yi J, Lin X Y, et al. Study on chemical constituents from compound *Uncaria* antihypertensive tablets based on UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2023, 34(3): 396-403.
- [15] 王银洁, 刘本臣, 刘军, 等. UPLC-Q-TOF-MS法鉴定消肿止痛液有效部位的化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(23): 3232-3239.
- Wang Y J, Liu B C, Liu J, et al. Identification of chemical components in active fraction of Xiaozhong Zhitong Lotion by UPLC-Q-TOFMS [J]. China Pharm, 2019, 30(23): 3232-3239.
- [16] 周珮珮, 周霖, 孙志, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术的丹参川芎嗪注射液主要化学成分识别及含量测定研究[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(4): 327-333.
- Zhou P P, Zhou L, Sun Z, et al. Qualitative and quantitative analysis of Danshen-Chuanxiongqin injection by using UHPLC-Q-orbitrap HRMS [J]. Chin Pharm J, 2019, 54(4): 327-333.
- [17] 毛祈萍. 散偏汤治疗偏头痛的药效物质及作用机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.
- Mao Q P. Study on pharmacodynamic substances and mechanism of San Pianpian based decoction inontreating migraine [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [18] 王小彤, 胡静, 任慧, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS技术分析飞蛾藤中的化学成分[J]. 中南药学, 2022, 20(1): 52-59.
- Wang X T, Hu J, Ren H, et al. Chemical constituents in *Porana racemosa* Roxb. by UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(1): 52-59.
- [19] 袁梦. 宣肺通窍口服液质量标志物及其含量测定方法研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2022.
- Yuan M. Study on quality markers and content determination methods of Xuanfei Tongqiao oral liquid [D]. Harbin: Heilongjiang Academy of Chinese Medicine, 2022.
- [20] 徐东川, 隋在云, 杨青, 等. 泻白散化学成分的高效液相色谱-四级杆飞行时间串联质谱法分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 251-258, 287.
- Xu D C, Sui Z Y, Yang Q, et al. Analysis of chemical constituents of Xiebai Powder (泻白散) by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(9): 251-258, 287.
- [21] 熊之琦, 李莹, 徐媛, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS研究蚕砂不同炮制品主成分差异[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(3): 89-94.
- Xiong Z Q, Li Y, Xu Y, et al. Study on the difference of principal components of different processed sericulture by UPLC-Q/TOF-MS [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2021, 33(3): 89-94.
- [22] 张忠立, 李淑琪, 左月明. 酸橙花和甜橙花的UPLC-Q-TOF-MS/MS定性分析及HPLC含量测定[J]. 中南药学, 2022, 20(11): 2480-2489.
- Zhang Z L, Li S Q, Zuo Y M. Qualitative and quantitative analysis of flower of *Citrus aurantium* L. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck by UPLC-Q-TOF-MS/MS and content determination by HPLC [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(11): 2480-2489.
- [23] 王力彬, 冯甜, 王芳, 等. 基于UPLC-Q/Orbitrap/MS/MS对白虎加人参汤的全成分分析及化学成分鉴定[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(2): 198-206.
- Wang L B, Feng T, Wang F, et al. Analysis and identification of chemical constituents of Baihu-plus-Renshen Decoction based on UPLC-Q/Orbitrap/MS/MS [J]. Chin J Pharmacoevidemiol, 2023, 32(2): 198-206.
- [24] 武俊颖, 张武岗, 郎一帆, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/

- MS的芒果核化学成分分析[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(6): 949-965.
- Wu J Y, Zhang W G, Lang Y F, et al. Chemical composition analysis of mango kernels by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Nat Prod Res Dev, 2023, 35(6): 949-965.
- [25] 周明月, 霍金海, 孙国东, 等. 采用UPLC-Q-TOF-MS技术鉴定连翘中45种化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3067-3073.
- Zhou M Y, Huo J H, Sun G D, et al. Identification of 45 kinds of chemical components of *Forsythia suspensa* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. China Pharm, 2019, 30(22): 3067-3073.
- [26] 肖观林, 钟惠娴, 黄华靖, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS鉴定小儿清咽颗粒化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12): 1627-1636.
- Xiao G L, Zhong H X, Huang H J, et al. Identification of chemical constituents in Xiao'er Qingyan Granules by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(12): 1627-1636.
- [27] 王蝉, 向茜, 赵文燕, 等. 米泔水漂苍术炮制前后化学成分的UPLC-Q-TOF-MS分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(23): 164-173.
- Wang C, Xiang Q, Zhao W Y, et al. Analysis of chemical compositions in *Atractylodes lancea* rhizoma before and after processing with rice-washed water by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(23): 164-173.
- [28] 钱华, 刘佳, 胡凌娟, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS和多元统计分析的杭白菊道地性研究[J]. 中国现代中药, 2021, 23(10): 1717-1726.
- Qian H, Liu J, Hu L J, et al. Geoherbalism of chrysanthemi *Flos* derived from *Chrysanthemum morifolium* cv. 'hangju': Based on UPLC-Q-TOF-MS and multivariate statistical analysis [J]. Mod Chin Med, 2021, 23(10): 1717-1726.
- [29] 于丹丹. 液质联用技术用于牛大力根化学成分的定性和定量研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- Yu D D. Qualitative and quantitative analysis of major constituents in roots of *Millettia speciosa* champ. by UPLC-QTOF-MS/MS and UPLC-MS/MS [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2018.
- [30] 黄家晋, 黄智霖, 陈鸿庚, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS分析凉粉草多酚组分的化学成分[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(5): 758-766.
- Huang J J, Huang Z L, Chen H G, et al. Analysis of polyphenols from *Mesona chinensis* by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Nat Prod Res Dev, 2021, 33(5): 758-766.
- [31] 肖娟兰, 赵鹿, 张东旭, 等. 基于HPLC-Q-TOF-MS/MS技术的蒙药安神补心六味丸化学成分辨识[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1656-1667.
- Xiao J L, Zhao L, Zhang D X, et al. Identification of chemical constituents in Mongolian medicine Anshen Buxin Liuwei pills based on HPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(7): 1656-1667.
- [32] 刘晚霞, 刁静静, 贾鹏禹, 等. 小米糠多酚提取液组成成分分析[J]. 饲料研究, 2019, 42(11): 83-86.
- Liu W X, Diao J J, Jia P Y, et al. Composition analysis of polyphenols extract in millet bran [J]. Feed Res, 2019, 42(11): 83-86.
- [33] 严颖, 赵慧, 邹立思, 等. 杜仲化学成分的LC-TripleTOFMS/MS分析[J]. 质谱学报, 2017, 38(1): 146-156.
- Yan Y, Zhao H, Zou L S, et al. Chemical constituents of eucommiae cortex by LC-triple TOF MS/MS [J]. J Chin Mass Spectrom Soc, 2017, 38(1): 146-156.
- [34] 李旭东, 吴静澜, 田孟斌, 等. 高粱泡叶化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS分析[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2022, 39(4): 18-22.
- Li X D, Wu J L, Tian M B, et al. Chemical composition analysis of *Rubus Lambertianus* Ser leaves based on UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS and network pharmacology on its anticancer mechanism [J]. J Hubei Minzu Univ Med Edit, 2022, 39(4): 18-22.
- [35] 庄岩, 孙国东, 谭冰, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术的玉米须化学成分分析[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(2): 239-247.
- Zhuang Y, Sun G D, Tan B, et al. Analysis of chemical constituents of corn stigma based on UPLC-Q-TOF/MS technology [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2023, 30(2): 239-247.
- [36] 程满环, 张耀宇, 汪光辉, 等. UPLC-Q-TOF-MS分析鉴定绞股蓝中黄酮类物质[J]. 黄山学院学报, 2022, 24(5): 23-27.
- Cheng M H, Zhang Y Y, Wang G H, et al. Analysis and identification of flavonoids in *Gynostemma pentaphyllum* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. J Huangshan Univ, 2022, 24(5): 23-27.
- [37] 赵亚芸. 天山茶藨叶、果实化学成分及其体外降血糖活性的研究[D]. 石河子: 石河子大学, 2021.
- Zhao Y Y. Study on chemical constituents of leaves and fruits of *Ribes tianshanense* and their hypoglycemic activity *in vitro* [D]. Shihezi: Shihezi University, 2021.
- [38] 刘月程, 耿雪, 蒋海强, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS结合分子网络的炮制前后石榴皮化学成分分析[J]. 中药材, 2023, 46(02): 338-348.
- Liu Y C, Geng X, Jiang H Q, et al. Chemical constituents analysis of *Granati pericarpium* before and after processing based on UPLC-Q-exactive orbitrap MS and molecular network [J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(2): 338-348.
- [39] 崔小敏, 董明芝, 任慧, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS技术的正心降脂片化学成分研究[J]. 中国

- 药学杂志, 2022, 57(17): 1460-1477.
- Cui X M, Dong M Z, Ren H, et al. Chemical constituents of Zhengxin Jiangzhi Tablets based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(17): 1460-1477.
- [40] 崔琳琳, 袁晓梅, 高艳红, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap-MS和网络药理学的覆盆子治疗2型糖尿病作用机制研究[J]. 环球中医药, 2022, 15(10): 1796-1805.
- Cui L L, Yuan X M, Gao Y H, et al. Mechanism research of *Rubus chingii* Hu for T2DM based on UPLC-Q-Orbitrap-MS and network pharmacology [J]. Glob Tradit Chin Med, 2022, 15(10): 1796-1805.
- [41] 罗玉婷, 曾宇骄, 彭家艳, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS技术的藏药吉尼德协化学成分分析研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1727-1735.
- Luo Y T, Zeng Y J, Peng J Y, et al. Chemical composition analysis of Tibetan medicine Ji-ni-de-xie based on UPLC-Q-Executive Orbitrap MS technology [J]. Chin J New Drugs, 2022, 31(17): 1727-1735.
- [42] 罗媛, 王昌权, 巩仔鹏, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS分析苗药云实皮的化学成分[J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2481-2486.
- Luo Y, Wang C Q, Gong Z P, et al. Analysis of chemical compositions in Miao medicine *Caesalpinia decapetala* by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. China Pharm, 2020, 31(20): 2481-2486.
- [43] 郑文惠, 白海英, 王丽瑶, 等. UPLC-QTOF-MS法分析沙棘果实、叶和枝的成分[J]. 中成药, 2020, 42(11): 2940-2947.
- Zheng W H, Bai H Y, Wang L Y, et al. Analysis of constituents in the fruit, leaf and twig of *Hippophae rhamnoides* by UHPL-QTOF-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(11): 2940-2947.
- [44] 苏可欣, 赵玉红. 平欧榛子副产物不同溶剂提取物的生物活性评价及UPLC-MS分析[J/OL]. 食品科学, 1-15. [2024-09-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20230530.0925.014.html>.
- Su K X, Zhao Y H. Bioactivity evaluation and UPLC-MS analysis of different solvent extracts from Flat-European Hazelnut by-products [J]. Food Sci, 1-15. [2024-09-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20230530.0925.014.html>.
- [45] 周慧吉, 李廷钊, 李波. 在线抗氧化分析和超滤亲和液质联用技术快速筛选桂花抗氧化及抑制酪氨酸酶的活性成分[J]. 食品工业科技, 2022, 43(7): 67-79.
- Zhou H J, Li T Z, Li B. Identification of antioxidant components and tyrosinase specific inhibitors from *Osmanthus fragrans* flower by using online UPLC-ABTS+-assay and UF- LC-MS technology [J]. Sci Technol Food Ind, 2022, 43(7): 67-79.
- [46] 谢晶, 张晨辉, 曾金祥, 等. 基于液质联用及分子对接技术的短管兔耳草中XOD捕集成分研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17): 3595-3603.
- Xie J, Zhang C H, Zeng J X, et al. Research on XOD captured components in *Lagotis brevittuba* based on UPLC-Q-TOF-MS and molecular docking technology [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(17): 3595-3603.
- [47] 孙崇鲁, 吴浩, 楼天灵, 等. UPLC-Q-TOF-MS法分析三叶青地上部分化学成分[J]. 中成药, 2018, 40(6): 1424-1429.
- Sun C L, Wu H, Lou T L, et al. Analysis of chemical constituents in aerial parts of *Trifolium repens* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(6): 1424-1429.
- [48] 芮雯, 冯毅凡, 刘守钾, 等. 毛茛黄酮类成分的UPLC HILIC/Q-TOF-MS分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(8): 18-21.
- Rui W, Feng Y F, Liu S J, et al. Analysis of flavonoids in *Ranunculus japonicus* by UPLC I-HILIC/Q-TOF-MS [J]. Asia Pac Tradit Med, 2011, 7(8): 18-21.
- [49] 王陆. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的短穗兔耳草定性分析与体内代谢轮廓研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- Wang L. Qualitative analysis of short spike rabbit ear grass and study on metabolic profile *in vivo* based on UPLC-Q-TOF-MS technology [D]. Nanchang: Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [50] 韩颖, 徐金娣, 孔铭, 等. 基于代谢组学的南方菟丝子和金灯藤质量比较研究[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(4): 1-9.
- Han Y, Xu J D, Kong M, et al. Quality evaluation of *Cuscuta australis*. R. B and *Cuscuta japonica* Choisy by UPLC-QTOF-MS/MS based metabolomics approach [J]. Chin Wild Plant Resource, 2022, 41(4): 1-9.
- [51] 霍江燕. LC-MS测定复方脑得生多元组合样品中有效成分含量研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- Huo J Y. Study on LC-MS determination of effective components in compound Naodesheng multi-component combination samples [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2016.
- [52] 刘小妹, 杨媛媛, 胡静, 等. 冯了性风湿跌打药酒的化学成分鉴定[J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2473-2480.
- Liu X M, Yang Y Y, Hu J, et al. Identification of chemical constituents in Fengliaoxing Fengshi Dieda wine [J]. China Pharm, 2020, 31(20): 2473-2480.
- [53] 管怡晴, 郑鑫楠, 颜梦秋, 等. 超高效液质联用技术分析黄芩-槐花药对活性成分及其治疗慢性肾脏病的网络药理学研究[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6388-6400.

- Guan Y Q, Zheng X N, Yan M Q, et al. Analysis of effective components of *Scutellaria baicalensis-Sophora japonica* drug pair by UPLC-ESI-TOF/MS and network pharmacology analysis of its effect on chronic kidney disease [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(20): 6388-6400.
- [54] 孙彩虹, 田野, 李瑞明, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS和网络药理学的连夏消痞颗粒治疗功能性消化不良的潜在药效物质基础研究 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(1): 44-51.
- Sun C H, Tian Y, Li R M, et al. Potential pharmacological substance basis study of Lianxia Xiaopi Granules for the treatment of functional dyspepsia by UPLC-Q-TOF-MS integrated with network pharmacology [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(1): 44-51.
- [55] 程晓叶, 张霞, 廖曼, 等. UPLC-Q-TOF-MS法分析款冬花的化学成分 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2390-2400.
- Cheng X Y, Zhang X, Liao M, et al. Analysis on chemical composition of *Farfarae Flos* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(12): 2390-2400.
- [56] 李翁坤, 王艳鸽, 曾丽珊, 等. UHPLC-Q-Orbitrap-MS/MS法分析5种紫金牛属植物的黄酮类成分 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(1): 91-96.
- Li W K, Wang Y G, Zeng L S, et al. Characterization of flavonoids from five species of *Ardisia* using UHPLC-Q-orbitrap-MS/MS [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(1): 91-96.
- [57] 王领弟, 徐宝欣, 李艳荣, 等. 韩信草UPLC指纹图谱及LC-MS化学成分分析 [J]. 中药材, 2017, 40(8): 1870-1875.
- Wang L D, Xu B X, Li Y R, et al. UPLC fingerprint and LC-MS chemical constituents of *Scutellaria indica* [J]. J Chin Med Mater, 2017, 40(8): 1870-1875.
- [58] 邓云锋, 钟询龙, 张春梅. 墨旱莲化学成分的UPLC/Q-TOF-MS分析 [J]. 广东药学院学报, 2015, 31(3): 332-337.
- Deng Y F, Zhong X L, Zhang C M. Analysis on chemical components of *Eclipta prostrata* by ultra performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2015, 31(3): 332-337.
- [59] 吴茵, 白万军, 魏欣. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术分析木蝴蝶中化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 196-200.
- Wu Y, Bai W J, Wei X. Analysis of chemical constituents in *Oroxylis Semen* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(2): 196-200.
- [60] 芮雯, 范贤, 岑颖洲, 等. 千斤拔中黄酮类成分的UPLC/Q-TOF-MS分析 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 509-513.
- Rui W, Fan X, Cen Y Z, et al. Analysis of flavonoids in *Flemingia philippinensis* merr. et rolfe. by UPLC/QTOF-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2012, 34(3): 509-513.
- [61] 彭春, 唐玲, 王燕. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术的三黄片化学成分解析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(7): 757-764.
- Peng C, Tang L, Wang Y. Characterization of chemical profiling in Sanhuang Tablets by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin J Hosp Pharm, 2020, 40(7): 757-764.
- [62] 信晨曦. 止得咳颗粒配伍机制及药效学研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2020.
- Xin C X. Study on compatibility mechanism and pharmacodynamics of Zhideke Granules [D]. Nanning: Guangxi University of Chinese Medicine, 2020.
- [63] 龙红萍, 李欣, 王婷婷, 等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS的小儿扶脾颗粒的化学成分研究 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5522-5531.
- Long H P, Li X, Wang T T, et al. Study on chemical constituents from Xiaer Fupi Granules based on UPLC-LTQ-Orbitrap-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(23): 5522-5531.
- [64] 熊波, 桑吉东知, 倪梁红, 等. 基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS技术分析藏药粗壮秦艽的化学成分 [J]. 西北药理学杂志, 2023, 38(4): 1-8.
- Xiong B, Sang J, Ni L H, et al. Analysis of chemical constituents of Tibetan medicine *Gentiana robusta* King ex Hook. f. radix by UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS [J]. Northwest Pharm J, 2023, 38(4): 1-8.
- [65] 李文芳, 王晓明, 潘桂湘, 等. LC-MS/MS测定养血清脑颗粒中15个生物碱成分的含量 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(10): 2144-2146, 2239.
- Li W F, Wang X M, Pan G X, et al. Determination of fifteen alkaloids in Yangxue Qingnao Granules by LC-MS/MS [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2017, 44(10): 2144-2146, 2239.
- [66] 史静超. 龟龄集的化学分析和对轻度认知功能障碍的改善作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
- Shi J C. Chemical analysis of Guilingji and its improvement effect on mild cognitive impairment [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2021.
- [67] 刘颖, 张天婵, 张梦颖. 基于网络药理学和分子对接探究桂枝茯苓丸治疗异位妊娠的作用机制 [J]. 中医学报, 2023, 38(12): 2647-2658.
- Liu Y, Zhang T C, Zhang M Y. Mechanism of Guizhi Fuling pill in treatment of ectopic pregnancy based on network pharmacology and molecular docking [J]. Acta Chin Med, 2023, 38(12): 2647-2658.
- [68] 陈娟, 邓敏, 周焕, 等. 木犀草素抑制PKM2继而促进自噬诱导肝癌细胞凋亡 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(11): 1103-1108.
- Chen J, Deng M, Zhou H, et al. Luteolin suppressed PKM2 and promoted autophagy for inducing the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. Chin J

- Hosp Pharm, 2021, 41(11): 1103-1108.
- [69] 吴文明, 侯雄军, 何洁, 等. 木犀草素抑制NF- κ B增敏TRAIL诱导肝癌HepG2细胞凋亡作用的研究[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(3): 16-20.
- Wu W M, Hou X J, He J, et al. Effect of luteolin sensitized human live cancer HepG2 cells to TRAIL-induced apoptosis by inhibiting the activity of NF- κ B [J]. Res Pract Chin Med, 2023, 37(3): 16-20.
- [70] 蒋晨春, 向义, 钟勇. 异鼠李素对人肝癌HepG-2细胞增殖与凋亡影响的实验研究[J]. 西南军医, 2012, 14(3): 432-435.
- Jiang C C, Xiang Y, Zhong Y. Effects of isorhamnetin on the proliferous cycle and apoptosis of human hepatoma HepG - 2 cells: An experimental study [J]. J Mil Surg Southwest China, 2012, 14(3): 432-435.
- [71] 孙佳, 赵冬耕, 王明艳, 等. 槲皮素对SMMC-7721肝癌细胞PI3K/AKT信号通路影响的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 223-226.
- Sun J, Zhao D G, Wang M Y, et al. Influence of quercetin on PI3K/AKT signal pathway of SMMC-7721 hepatic cancer cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2012, 18(18): 223-226.
- [72] Qin Y, Zhao D, Zhou H G, et al. Apigenin inhibits NF- κ B and snail signaling, EMT and metastasis in human hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 41421-41431.
- [73] 郭海清, 柳雅立, 任锋, 等. 山奈酚对HepG2细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 北京医学, 2021, 43(9): 899-904.
- Guo H Q, Liu Y L, Ren F, et al. Research on the effect of kaempferol on HepG2 apoptosis and its mechanism [J]. Beijing Med, 2021, 43(9): 899-904.
- [74] 刘彦芳. 山奈素对裸鼠原位种植人胃癌组织ki67和bcl-2表达的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2005.
- Liu Y F. Effect of kaempferide on the expression of ki67 and bcl-2 in nude mice implanted with human gastric cancer in situ [D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2005.
- [75] 陈艳, 姚宏, 林新华. 苜蓿素对人直肠癌SW1116细胞增殖和凋亡的作用及其机制[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(1): 31-35.
- Chen Y, Yao H, Lin X H. Effects of triclin on proliferation and apoptosis of human rectal cancer SW1116 cells [J]. Nat Prod Res Dev, 2013, 25(1): 31-35.
- [76] 丘琴, 庾丽峰, 陈明伟, 等. HPLC法测定凹叶景天茎叶中槲皮素、山奈素、异鼠李素的含量[J]. 广西师范大学学报(自然科学版), 2018, 36(2): 98-104.
- Qiu Q, Yu L F, Chen M W, et al. Determination of quercetin, kaempferol and rhamnolipid in stem and leaf of *Sedum emarginatum* migo by HPLC [J]. J Guangxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2018, 36(2): 98-104.
- [77] Wang L Y, Mei Q, Wan D R. Simultaneous determination by HPLC of quercetin and kaempferol in three *Sedum* medicinal plants harvested in different seasons [J]. J Chromatogr Sci, 2014, 52(4): 334-338.
- [78] Ediriweera M K, Tennekoon K H, Samarakoon S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 147-160.
- [79] 冯鑫, 段永强, 白敏, 等. 基于PTEN/PI3K/Akt信号通路探讨参芪抑瘤方联合顺铂对H22肝癌荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 96-103.
- Feng X, Duan Y Q, Bai M, et al. Effect of Shenqi Yiliu prescription combined with cisplatin on tumor in hepatoma H22-bearing mice based on PTEN/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(3): 96-103.
- [80] Rahmani F, Ziaemehr A, Shahidsales S, et al. Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT/mTOR signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4146-4152.
- [81] Akkoç Y, Berrak Ö, Arisan E D, et al. Inhibition of PI3K signaling triggered apoptotic potential of curcumin which is hindered by Bcl-2 through activation of autophagy in MCF-7 cells [J]. Biomedecine Pharmacother, 2015, 71: 161-171.
- [82] Calvisi D F, Wang C M, Ho C, et al. Increased lipogenesis, induced by AKT-mTORC1-RPS6 signaling, promotes development of human hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology, 2011, 140(3): 1071-1083.
- [83] 张锦锦, 唐慧. 表皮生长因子受体在肿瘤发生、发展中的研究进展[J]. 中国生物制品学杂志, 2018, 31(4): 425-430.
- Zhang J J, Tang H. Progress in research on role of epidermal growth factor receptor in tumorigenesis and tumor development [J]. Chin J Biologicals, 2018, 31(4): 425-430.
- [84] 袁琴, 姚霏, 刘敏, 等. 玉屏风散通过STAT3改善肝细胞肝癌免疫抑制微环境中NK细胞活性的机制研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2023, 43(3): 211-215.
- Yuan Q, Yao F, Liu M, et al. Study of the mechanism of improving NK cell activity in the immunosuppressive microenvironment of hepatocellular carcinoma by Yupingfeng Powder through STAT3 [J]. J Nantong Univ Med Sci, 2023, 43(3): 211-215.
- [85] Li Y, Chen L L, Chan T H, et al. SPOCK1 is regulated by CHD1L and blocks apoptosis and promotes HCC cell invasiveness and metastasis in mice [J]. Gastroenterology, 2013, 144(1): 179-191.e4.

[责任编辑 刘东博]