

UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 联合网络药理学及分子对接探讨三金片治疗间质性膀胱炎的作用机制

黄海丽¹ 覃其静² 郭慧琼¹ 彭雪梅¹ 张子陌¹ 吕晓慧^{3*} 孙宗喜^{1*}

1. 广西中医药大学瑞康临床医学院, 广西 南宁 530011

2. 广西国际壮医医院, 广西 南宁 530201

3. 广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530200

摘要: **目的** 采用超高效液相-四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS) 联合网络药理学及分子对接技术, 探究三金片治疗间质性膀胱炎的物质基础和作用机制。 **方法** 通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 采集数据, 结合建立的数据库表征三金片化学成分, 依据 SwissADME 数据库的类药性 ≥ 3 个 “Yes” 的评判标准, 筛选活性成分; 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、SwissTargetPrediction 数据库查找活性成分靶点; 通过基因数据库筛选间质性膀胱炎靶点。药物靶点与疾病靶点取交集, 输入 String 数据库和 Cytoscape 3.7.2 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 筛选出核心靶点。利用 DAVID 数据库对核心靶点进行基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 通过分子对接实验验证活性成分与核心靶点的结合能力, 并结合分子动力学模拟评估关键复合物的结合稳定性。 **结果** 从三金片中鉴定出 51 种化学成分, 筛选活性成分 39 个; 活性成分靶点与间质性膀胱炎靶点交集 165 个; GO 功能注释获得 1 205 条条目, KEGG 通路富集分析得到 190 条相关信号通路, 涵盖炎症调控、免疫应答等关键生物学过程。分子对接结果显示, 木犀草素、异鼠李素、山柰酚、白藜芦醇及柚皮苷查尔酮等活性成分, 与 TNF、AKT1、IL6、TP53、INS 等核心靶点蛋白均具有良好的结合活性; 分子动力学模拟进一步验证, 结合能最优的木犀草素-TNF 复合物结合能为 $-184.22 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明二者结合具有高度稳定性。 **结论** 初步阐明三金片通过 “多成分、多靶点、多通路” 的整合调节模式治疗间质性膀胱炎的特点, 其核心活性成分可能通过调控炎症相关靶点及通路发挥作用, 为后续三金片药效机制的深入研究及临床应用拓展提供参考。

关键词: 三金片; 间质性膀胱炎; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学; 木犀草素; 异鼠李素; 山柰酚; 白藜芦醇; 柚皮苷查尔酮

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2025)10-2812-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.10.009

Exploring potential mechanism of Sanjin Tablets for treating interstitial cystitis based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS, network pharmacology and molecular docking

HUANG Haili¹, QIN Qijing², GUO Huiqiong¹, PENG Xuemei¹, ZHANG Zimo¹, LÜ Xiaohui³, SUN Zongxi¹

1. Ruikang Clinical Medical School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

2. Guangxi International Zhuang Medicine Hospital, Nanning 530201, China

3. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To explore the material basis and mechanism of action of Sanjin Tablets in the treatment of interstitial cystitis by using ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-Orbitrap high-resolution mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS) combined with network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** Data were collected by UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS and the chemical components of Sanjin Tablets were characterized based on the established database. Active

收稿日期: 2025-04-08

基金项目: 全国中药特色技术传承人才培训项目 (国中医药人教函 (2023) 96 号); 广西中医药大学研究生教育创新计划项目 (YCSY2025093)

作者简介: 黄海丽 (2002—), 女, 硕士研究生, 从事中药制剂研究与开发。E-mail: 2314085363@qq.com

*通信作者: 吕晓慧 (1981—), 女, 硕士, 工程师, 从事中药质量控制与管理。E-mail: 17357714@qq.com

孙宗喜 (1978—), 男, 博士, 副研究员, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: sunzx@gxcmu.edu.cn

components were screened according to the criterion of ≥ 3 “Yes” in drug-likeness from the SwissADME database. The target proteins of active components were identified through traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) and SwissTargetPrediction databases, and the target proteins of interstitial cystitis were screened through the gene database. The intersection of drug targets and disease targets was input into the String database and Cytoscape 3.7.2 software to construct a protein-protein interaction (PPI) network and screen out core targets. The core targets were subjected to gene ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis using the DAVID database. Molecular docking experiments were conducted to verify the binding ability of active components to core targets, and molecular dynamics simulations were used to evaluate the binding stability of key complexes. **Results** Fifty-one chemical components were identified in Sanjin Tablets, and 39 active components were screened. There were 165 intersections between the target proteins of active components and those of interstitial cystitis. GO functional annotation yielded 1,205 entries, and KEGG pathway enrichment analysis identified 190 related signaling pathways, covering key biological processes such as inflammation regulation and immune response. Molecular docking results showed that active components such as luteolin, isorhamnetin, kaempferol, resveratrol, and naringenin chalcone had good binding activity with core target proteins such as TNF, AKT1, IL6, TP53, and INS. Molecular dynamics simulations further verified that the binding energy of the luteolin-TNF complex was $-184.22 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicating a highly stable binding. **Conclusion** This study initially clarified the characteristics of Sanjin Tablets in treating interstitial cystitis through an integrated regulation mode of “multiple components, multiple targets, and multiple pathways”. Its core active components may exert their effects by regulating inflammation-related targets and pathways, providing a reference for the in-depth study of the pharmacological mechanism and clinical application expansion of Sanjin Tablets.

Key words: Sanjin Tablets; interstitial cystitis; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics; luteolin; isorhamnetin; kaempferol; resveratrol; naringenin chalcone

间质性膀胱炎 (IC) 又称膀胱疼痛综合征 (BPS), 是泌尿外科领域典型的疑难疾病。其核心临床表现为慢性盆腔疼痛、膀胱区疼痛, 伴频繁排尿及排尿紧迫感, 症状持续时间长且易反复发作, 严重影响患者日常生理功能与生活节律^[1]。临床研究数据显示, IC 患者的生活质量总评分显著低于慢性肾衰竭患者, 不仅造成躯体痛苦, 更易引发焦虑、抑郁等精神心理问题, 对患者身心健康构成双重威胁。流行病学特征表明, IC 好发于 40 岁左右中年人群, 且存在明显性别差异, 男女发病比例约为 1:9, 女性群体为主要受累对象^[2]。

目前, IC 的发病机制尚未完全阐明, 现有研究认为其发病与多因素协同作用相关, 主要包括遗传易感性、慢性感染或炎症刺激、膀胱黏膜上皮通透性异常、肥大细胞活化介导的免疫炎症反应及自身免疫异常等。在中医学理论体系中, 并无 IC 病名, 根据其“尿频、尿急、下腹部疼痛”等核心症状及病程特点, 可将其归属于“淋证”“血证”“腹痛”等范畴。基于长期临床实践与现代研究, 中医学界认为 IC 病位主要在下焦, 与肾、膀胱脏腑功能密切相关, 病机本质属“本虚标实”。其中, “本虚”以肾虚为核心, 肾主水液代谢、司膀胱开合, 肾虚则膀胱气化失司, 水湿运化失常; “标实”则以湿热、血瘀为主, 湿热蕴结下焦, 阻

滞膀胱气机, 致小便不利; 病程迁延日久, 气血运行不畅, 瘀血内停, 不通则痛, 进一步加重病情。现代中医研究明确, 瘀热互结是 IC 发病的关键病理环节, 湿热内蕴是疾病急性发作或症状加重的主要诱因, 而肾虚则是疾病迁延不愈、反复发作的根本原因^[3]。

三金片是临床应用广泛的中成药复方制剂, 由金樱根、羊开口、菝葜、积雪草、金沙藤 5 味中药配伍组成, 其组方遵循“清热利湿、益肾固本”的中医治则: 方中金沙藤、积雪草清热解毒、利湿通淋, 针对下焦湿热之标; 金樱根、菝葜益肾固涩、活血止痛, 兼顾肾虚与血瘀之本; 羊开口清热利尿、行气止痛, 助诸药增强通淋之力^[4]。全方标本兼顾、攻补兼施, 共奏清热解毒、利湿通淋、益肾固本之功效^[5], 临床常用于治疗下焦湿热所致的小便短赤、尿急频数、淋漓涩痛等症状, 对尿路感染、前列腺炎等疾病具有确切疗效。

现代药理研究进一步证实, 三金片主要药理作用包括: 通过抑制炎症因子释放、减轻炎症细胞浸润发挥抗炎作用; 调节疼痛信号通路传导, 缓解躯体疼痛症状; 促进尿液生成与排泄, 改善膀胱排尿功能; 抑制常见致病菌 (如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌) 生长繁殖, 发挥抗菌效应; 清除体内活性氧自由基, 减轻氧化应激损伤, 保护组织细胞功能。

然而,现有关于三金片的研究多集中于急性单纯性下尿路感染、慢性前列腺炎、急性肾盂肾炎等疾病的临床疗效观察,或探讨其与抗生素联合应用的协同增效作用^[6-8],针对 IC 的相关研究仍较为匮乏。尤其在 IC 治疗领域,三金片如何作用于 IC 相关多靶点、调控多信号通路的协同作用机制,及其发挥疗效的关键药效物质基础,尚不十分明确。这种研究空白不仅限制了对三金片治疗 IC 科学内涵的理解,也在一定程度上制约了其在 IC 临床治疗中的精准应用。

基于此,本研究采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS)技术,对三金片的化学成分进行系统分离与鉴定,明确其主要活性成分组成;在此基础上,结合网络药理学方法,构建“成分-靶点-疾病”相互作用网络,预测三金片作用于 IC 的潜在关键靶点及相关信号通路;进一步通过分子对接技术,验证核心活性成分与关键靶点的结合亲和力及构象匹配性,从分子水平揭示成分与靶点的作用机制。本研究旨在初步阐明三金片治疗 IC 的潜在作用机制,为拓展其在 IC 临床治疗中的应用范围提供科学依据,同时也为后续开展三金片治疗 IC 的体内实验验证及新药研发奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

U3000 超高效液相色谱、Q Exactive Plus Orbitrap 高分辨液质联用仪,美国 Thermo Scientific Q Exactive 公司;Vortex-2 Genie 涡旋混合器,美国 Scientific Industries 公司;5810R 低温离心机,德国 Eppendorf SE 公司;Milli-Q Advantage A10 超纯水系统,美国 MilliporeSigma 公司。

1.2 药品与试剂

三金片提取物(批号 2406024)由桂林三金药业股份有限公司提供;色谱级乙腈、甲酸购自 Thermo Fisher 公司;水为超纯水。

1.3 数据库与软件

mzCloud 数据库(<https://www.mzcloud.org/>); SwissADME 数据库(<https://www.swissadme.ch/>); TCSMP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>); Swiss TargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>); Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>); GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>); STRING 数据库(<https://string-db.org/>);

RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>); PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); 微生信网站(<http://www.bioinformatics.com.cn/>); Cytoscape 3.10.1 软件; Pymol 2.6 软件; AutoDock 1.5.6 软件; Discovery Studio 2019 软件。

2 方法与结果

2.1 三金片化学成分分析

2.1.1 供试品溶液的制备 取三金片提取物 200 mg,置于 15 mL 离心管内,加入 10 mL 50% 甲醇水溶液,超声 30 min,取上清 1 mL 置于离心管中,14 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,取上清经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.1.2 色谱条件 采用 ACQUITY UPLC HSS T₃ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);柱温 35 ℃;流动相洗脱条件见表 1;体积流量 0.3 mL·min⁻¹;进样体积 10 μL。

表 1 流动相梯度洗脱条件

Table 1 Condition of mobile phase gradient elution

t/min	0.1% 甲酸水/%	0.1% 甲酸乙腈/%
0	100	0
10.0	70	30
25.0	60	40
30.0	50	50
40.0	30	70
45.0	0	100
60.0	0	100
60.5	100	0
70.0	100	0

2.1.3 质谱条件 电子喷雾电离(ESI)源,设置检测模式为 Full MS-ddMS²,正离子和负离子模式分别扫描,扫描范围为 *m/z* 100~1 200,MS¹ 分辨率为 70 000,MS² 分辨率为 17 500,离子源电压为 3.2 kV,毛细管离子传输管温度为 320 ℃,辅助气加热温度为 350 ℃,鞘气体积流量为 40 L·min⁻¹,辅助气体积流量为 15 L·min⁻¹,AGC Target 为 106,Top N 为 5,触发 MS² 扫描的碰撞能量采用阶梯式碎裂电压 NCE,设置为 30、40、50。

2.1.4 三金片数据库创建和分析 查阅国内外文献资料及检索 Pubchem 数据库,进行数据采集,整理三金片组方 5 种药材所含的化学成分信息,包括化学成分、结构式、相对分子质量、主要离子碎片等信息,构建三金片化学成分专属数据库。UPLC-QE-Orbitrap-MS 获得色谱峰一级、二级质谱信息并

采用 Compound Discoverer 3.2 软件进行原始 RAW 质谱数据特征峰提取,计算出高分辨率精确相对分子质量,快速推测出各色谱峰对应化合物分子式。结合三金片化学成分专属数据库和 mzCloud 在线数据库进行特征峰鉴定和推断,确认成分。

2.1.5 成分鉴定结果 应用 UPLC-QE-Orbitrap-MS 解析三金片化学成分,在正、负离子模式下分别扫描得到的总离子流图(TIC)见图 1。结合数据库信息,经过手动确证和剔除重复结果后,共表征了 51 个化合物,见表 2。

2.2 网络药理学分析

2.2.1 三金片活性成分筛选及靶点预测 基于 UPLC-QE-Orbitrap-MS 分析结果,结合 SwissADME 数据库的类药性评估标准(类药性判定≥3 个“**Yes**”),筛选三金片中 39 个活性成分。运用 PubChem 数据库

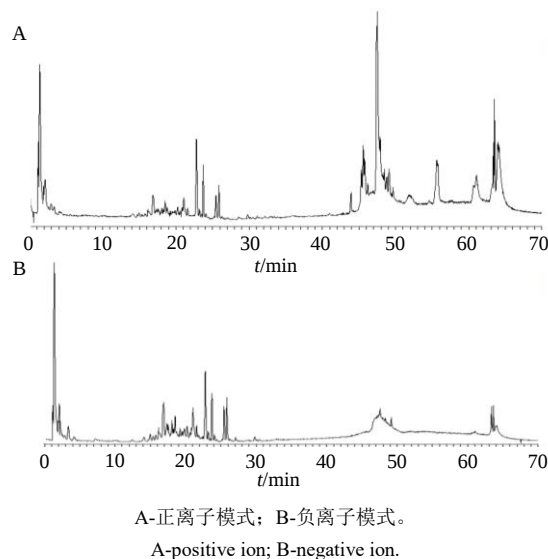


图 1 三金片总离子流图
Fig. 1 Total ion chromatogram of Sanjin Tablets

表 2 三金片化学成分指认结果
Table 2 Identification results of chemical compositions in Sanjin Tablets

序号	化合物	分子式	t/min	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	误差/($\times 10^{-6}$)	碎片离子	来源
1	焦性没食子酸	C ₆ H ₆ O ₃	3.41	[M-H] ⁻	126.031 6	125.024 3	-0.63	97.029 5	菝葜
2	对羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	5.09	[M-H] ⁻	138.031 6	137.035 4	-0.58	93.034 5、136.862 8	金樱根
3	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	7.24	[M-H] ⁻	154.026 6	153.019 3	-0.07	109.029 4	菝葜
4	没食子酸甲酯	C ₈ H ₈ O ₅	12.15	[M-H] ⁻	184.037 2	183.029 9	-0.11	168.006 5、124.016 5	羊开口
5	原花青素 B1	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	16.31	[M-H] ⁻	578.143 1	577.135 6	1.22	125.024 4、289.072 1	金樱根
6	没食子儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	16.35	[M-H] ⁻	306.074 1	305.066 8	0.32	125.024 4	金樱根
7	苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₂	16.78	[M+H] ⁺	122.036 8	123.044 2	-0.13	95.049 3	金樱根
8	(+)-儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	16.78	[M-H] ⁻	290.079 2	289.071 9	0.45	109.029 4、125.024 4、245.082 0	金樱根
9	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	16.94	[M-H] ⁻	354.095 2	353.087 9	0.32	191.056 3	金沙藤/积雪草
10	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	17.25	[M-H] ⁻	180.042 3	179.035 0	0.29	135.045 2	菝葜/金沙藤
11	高藜芦酸	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	17.26	[M+H] ⁺	196.073 9	197.081 2	1.59	151.039 2	菝葜
12	黄芩素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	17.33	[M+H] ⁺	270.053 0	271.060 3	0.52	246.990 1、200.984 6	积雪草
13	儿茶精	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	17.56	[M+H] ⁺	290.079 2	291.086 6	0.59	147.044 3、81.033 7	金樱根/积雪草
14	1,3-二咖啡酰奎宁酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	18.59	[M-H] ⁻	516.126 9	515.119 5	0.22	191.056 3、179.035 1	积雪草
15	白皮杉醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	18.76	[M+H] ⁺	262.084 2	263.091 61	0.99	135.044 1、107.049 3	菝葜
16	鞣花酸	C ₁₄ H ₆ O ₈	19.84	[M-H] ⁻	302.006 2	300.999 0	0.08	229.014 3、185.024 6	金樱根/羊开口
17	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	19.88	[M-H] ⁻	610.153 9	609.146 5	0.78	300.027 8、271.025 1	羊开口/金沙藤
18	异槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	19.89	[M+H] ⁺	464.096 1	465.103 4	1.25	303.050 1	金沙藤/积雪草

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	离子模式	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ (×10 ⁻⁶)	碎片离子	来源
19	柚皮苷查尔酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	20.06	[M+H] ⁺	272.068 7	273.076 0	0.77	153.018 3、147.044 1	积雪草
20	山柰苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	20.22	[M-H] ⁻	578.164 0	577.156 6	0.76	285.040 7	金沙藤/ 菝葜
21	落新妇苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	20.55	[M-H] ⁻	450.116 4	449.109 4	0.52	151.003 7、285.040 7	菝葜
22	山柰酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	20.66	[M-H] ⁻	594.159 1	593.151 8	1.12	285.040 4	金沙藤
23	氧化白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₄	21.04	[M-H] ⁻	244.073 5	243.066 2	-0.24	175.076 6、199.076 7	菝葜
24	异绿原酸 A	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	21.05	[M-H] ⁻	516.126 9	515.119 6	0.26	191.056 3	积雪草
25	紫云英苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	21.06	[M-H] ⁻	448.100 8	447.093 4	0.46	284.032 9、255.030 1	金沙藤
26	山柰酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	21.07	[M+H] ⁺	286.047 8	287.055 1	0.06	121.028 6	羊开口
27	野黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	21.07	[M-H] ⁻	462.080 1	461.072 9	0.62	285.040 8、286.044 3	积雪草
28	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	21.08	[M+H] ⁺	272.068 7	273.076 0	0.77	153.018 3	菝葜
29	异鼠李素	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	21.24	[M+H] ⁺	316.058 6	317.065 9	0.98	153.018 4	金樱根
30	黄杞苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	21.48	[M-H] ⁻	434.121 6	433.114 4	0.73	178.998 8、152.011 6	菝葜
31	花旗松素	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	21.57	[M+H] ⁺	304.058 6	305.065 9	1.11	153.018 4、149.023 5	菝葜
32	异绿原酸 C	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	21.59	[M-H] ⁻	516.126 9	515.119 7	0.26	173.045 6、179.035 1	积雪草
33	壬二酸	C ₉ H ₁₆ O ₄	21.84	[M-H] ⁻	188.104 9	187.097 7	0.42	125.097 2	金沙藤
34	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	22.08	[M+H] ⁺	286.047 8	287.055 1	0.06	153.018 4	积雪草
35	根皮素	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	22.13	[M+H] ⁺	274.084 3	275.091 6	0.56	107.049 3	金樱根
36	根皮苷	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₀	22.14	[M-H] ⁻	436.137 4	435.130 1	1.03	167.035 1、273.077 2	金樱根
37	羟基积雪草苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	22.33	[M-H] ⁻	1 020.514 1	1 019.507 9	0.93	503.338 3	积雪草
38	白藜芦醇	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	22.60	[M+H] ⁺	228.078 9	229.086 2	1.14	107.049 3、135.044 2	菝葜
39	异黄杞苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	22.96	[M-H] ⁻	434.121 6	433.114 3	0.72	178.998 8、152.011 6	菝葜
40	原薯蓣皂苷	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₂	23.46	[M-H] ⁻	1 048.546 7	1 047.542 0	1.21	503.338 3、755.423 2	菝葜
41	纤细薯蓣皂苷	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₇	23.46	[M+H] ⁺	884.477 8	885.485 1	0.93	85.028 6、253.195 2	菝葜
42	积雪草苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	23.73	[M-H] ⁻	958.513 9	957.506 7	0.17	85.028 6、453.336 4	积雪草
43	积雪草苷 B	C ₄₈ H ₇₈ O ₂₀	23.83	[M-H] ⁻	974.508 6	973.500 4	-0.04	503.338 5	积雪草
44	积雪草酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	25.45	[M+H] ⁺	488.350 5	489.357 7	0.74	201.163 9、147.116 9、 119.085 7	积雪草
45	伪原薯蓣皂苷	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₁	26.36	[M-H] ⁻	1 030.535 5	1 029.527 6	0.63	85.028 6、253.195 2	菝葜
46	委陵菜酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	26.46	[M+H] ⁺	488.350 5	489.357 7	0.74	201.163 9、147.116 9、	金樱根
47	α-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	26.51	[M+H] ⁺	278.224 9	279.232 2	1.02	81.070 1、67.054 6、 95.085 7	金沙藤
48	蔷薇苷	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	26.87	[M+H] ⁺	650.403 4	651.411 0	0.54	487.343 3	金樱根
49	3,3',4'-三甲氧基 鞣花酸-4-O-β- D-吡喃葡萄糖 苷	C ₁₇ H ₁₂ O ₈	28.31	[M-H] ⁻	344.053 4	343.046 1	0.57	312.999 5	羊开口
50	刺孢青霉酸	C ₁₇ H ₂₈ O ₆	35.06	[M-H] ⁻	328.188 8	327.181 4	0.54	183.012 2	金樱根
51	棕榈酸甲酯	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	36.69	[M-H] ⁻	316.261 4	315.254 1	0.84	297.243 7	金沙藤

查找活性成分 SMILES 结构；随后采用双数据库联合策略收集靶点信息：一方面，在中药系统药理学平台（TCMSP）中提取各活性成分已被文献报道的已

知作用靶点；另一方面，在 SwissTargetPrediction 数据库中设定物种为“Homo sapiens”，对各活性成分的潜在作用靶点进行预测。将两种途径获取的靶点

进行合并与重复项剔除后,共整理得到三金片活性成分的 456 个潜在作用靶点;最后通过 Uniprot 数据库对这些潜在靶点的基因名、蛋白信息等进行标准化校正,确保后续分析的准确性与一致性。

2.2.2 疾病靶点获取 通过 GeneCards 数据库 (Score ≥ 5)、DisGeNET 数据库 (Score ≥ 0.1)、TTD 数据库检索“Interstitial Cystitis”与“Painful bladder syndrome”关键词,合并去重后筛选前 2 000 个靶点为 IC 相关疾病靶点。运用微信生信平台获取化合物靶点与疾病靶点共 165 个(图 2),提示三金片可能通过 165 个靶点发挥治疗作用。将三金片活性成分、疾病及交集靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件构建“活性成分-交集靶点-疾病”网络图(图 3)。采

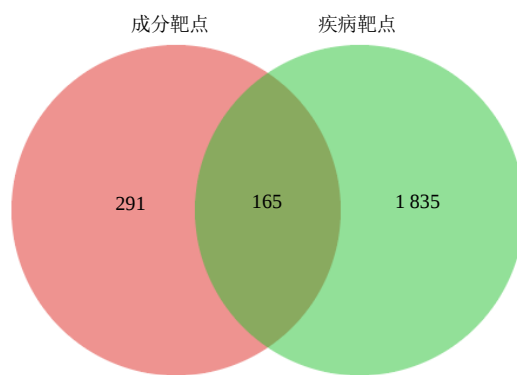


图 2 三金片活性成分靶点与 IC 疾病靶点韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of active ingredient targets of Sanjin Tablets and targets of IC diseases

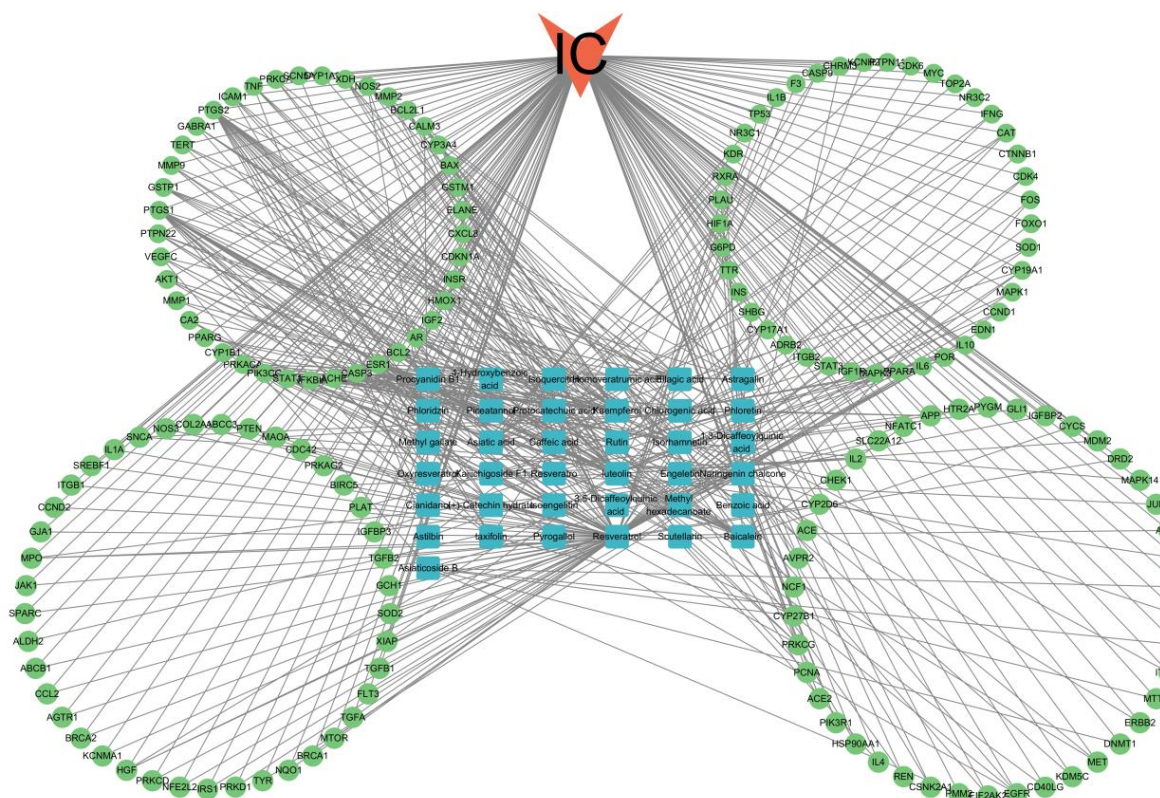


图 3 三金片治疗 IC “疾病-潜在靶点-活性成分”网络
Fig. 3 “disease-potential target-active ingredient” network of Sanjin Tablets in treating IC

用 Network Analyzer 插件,得到 degree 排名前 5 活性成分,分别为木犀草素、异鼠李素、山柰酚、白藜芦醇和柚皮苷查尔酮。提示这些活性成分可能为三金片治疗 IC 的核心成分。

2.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建和核心靶点筛选 将 165 个交集靶点导入 String 数据库进行分析,限定物种为“Homo sapiens”,选择置

信度 ≥ 0.4 ,结果以 Tab-Separated Values 格式保存,并将所得数据导入 Cytoscape 3.7.2 软件获取不同靶点 degree 值,利用 Analyze 插件筛选核心靶点,构建潜在靶点 PPI 图。

在 STRING 网站中导入 165 个交集靶点进行 PPI 网络分析,并将结果导入 Cytoscape3.7.2 中绘制 PPI 网络,共获得 164 个节点(靶点蛋白)和 4 305

条边(蛋白相互作用)。采用 Network Analyzer 对 PPI 网络进行拓扑分析(图 4),图中节点越大,颜色越深越重要。由图得到 degree 值排名前 5 的靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶 B(AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤蛋白 p53(TP53)、胰岛素(INS)。提示这些靶点可作为三金片治疗 IC 的核心靶点。

2.2.4 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与

基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 通过 GO 功能和 KEGG 通路富集分析共有靶点基因,筛选条件为 $P < 0.05$ 。通过对三金片治疗 IC 的潜在核心靶点 GO 功能分析,获得生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)3 种功能模块数据。利用 KEGG 富集分析筛选三金片治疗 IC 潜在核心靶点的主要信号通路。将分析的结果按 P 值降序进行排列,选取目标条目进行可视化图像转换。根据 P 值挑选信号通路绘制富集桑基气泡图,将多个目标信号通路与多个核心靶点的关系进行可视化处理。利用 DAVID 网站对 165 个交集靶点进行 GO 富集分析根据 $FDR \leq 0.05$ 筛选得到获得 GO 功能富集条目 1 205 条,其中包括 898 个 BP、103 个 CC 和 204 个 MF 条目,选取各模块前 10 的条目绘制成柱状图(图 5)。其中,涉及 PI3K/Akt 信号转导的正调控、凋亡过程的负调控、RNA 聚合酶 II 介导的转录正调控、对异生物质刺激的响应等生物过程;细胞组分涉及受体复合物、膜小窝、蛋白质复合体等;分子功能主要涉及核受体活性、血红素结合、酶结合、激酶作用等。对 PPI 网络中的核心靶点进行 KEGG 分析,涉及 190 条通路,选取排序前 20 的通路绘制气泡图(图 6)。三金片治疗 IC 的机制主要涉及糖尿病并发症中

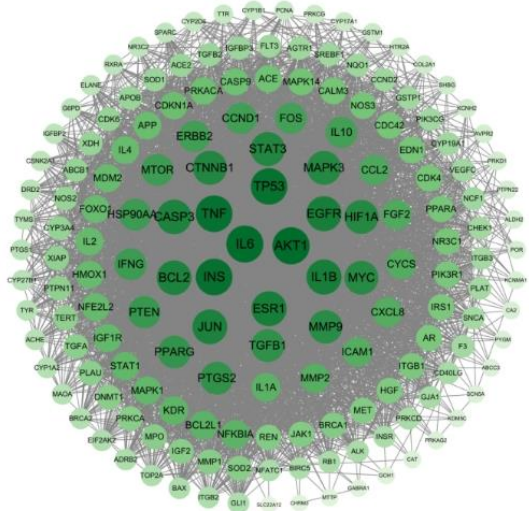


图 4 交集靶点 PPI 网络

Fig. 4 PPI network of intersection target

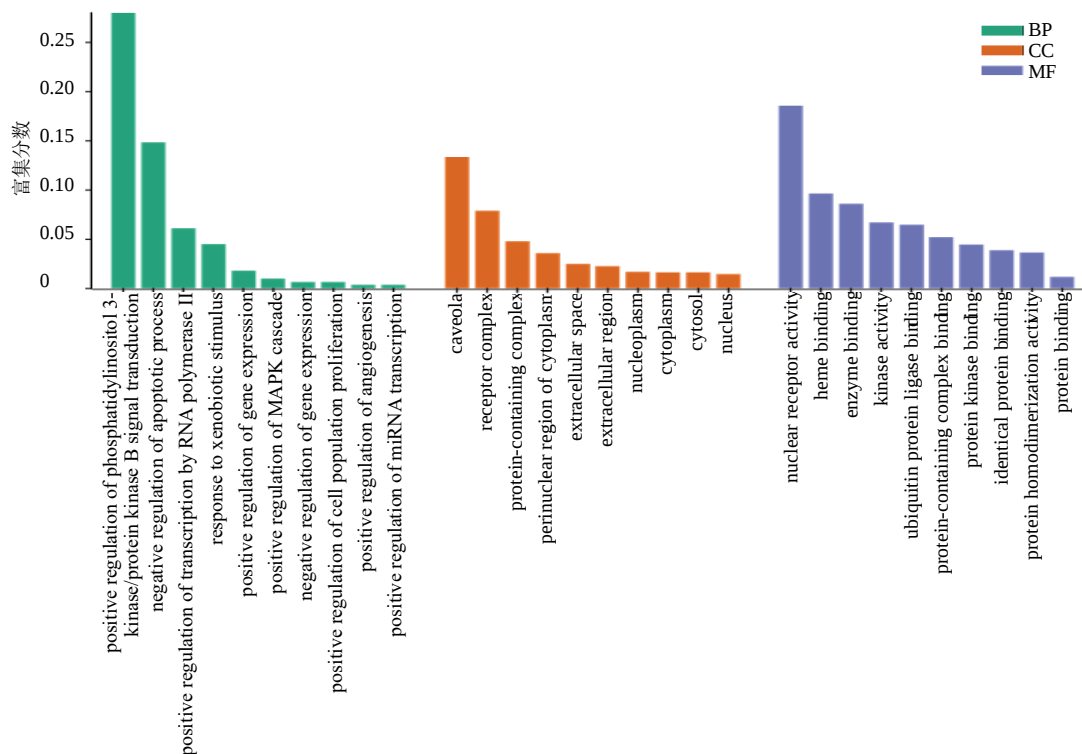


图 5 GO 富集分析结果

Fig. 5 GO enrichment analysis results

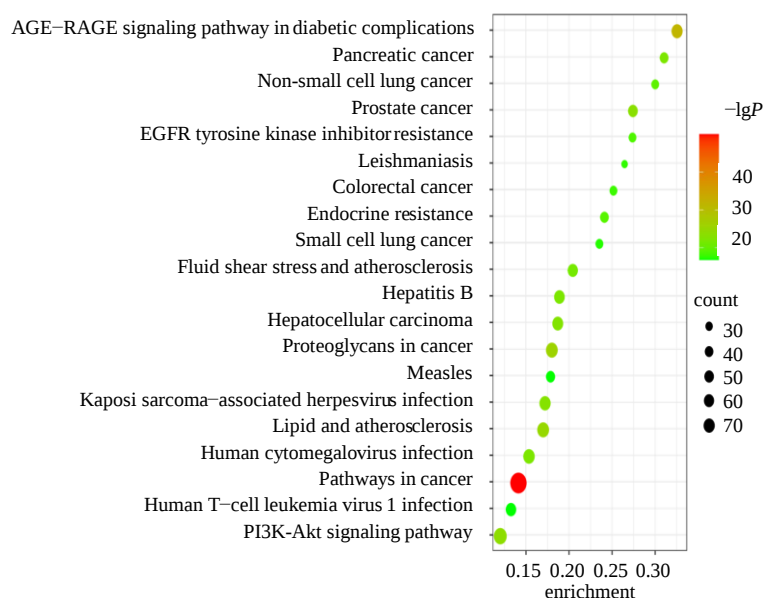


图 6 KEGG 通路富集分析结果
Fig. 6 KEGG enrichment analysis results

的 AGE-RAGE 信号通路、癌症相关通路、PI3K-Akt 信号通路等。

2.2.5 关键成分和核心靶点的分子对接验证 选取 degree 前 5 的活性成分及 5 个核心靶点进行分子对接。使用 PubChem 数据库获取筛选三金片的 3D 结构式，导出为 SDF 格式文件后通过 Cgywin64 分子格式转换工具转换为 PDB 格式文件，使用 PDB 数据库获取核心靶蛋白的 PDB 格式文件。采用 AutoDockTools 软件对小分子和靶蛋白数据进行加氢、去水等处理并以 pdbqt 格式文件保存。采用 Cygwin64 软件进行对接运算，根据结合自由能把受体-配体对进行筛选排序，并绘制矩阵热图。采用 Discovery Studio 2019 软件绘制 2D 图，在 Pymol 2.2.0 软件中进行 3D 可视化展示。

将筛选出的 5 个关键靶点与 5 个核心成分依次进行分子对接。关键靶点的 PDB 编号见表 3。当结合能 < 0 kJ·mol⁻¹ 时，配体与受体之间可自发产生相

互作用，结合能 < -25.10 kJ·mol⁻¹ 时表明配体与受体之间具有稳定的结合能，结合能越小，配体与受体结合得越紧密。对核心靶点与核心成分做结合能热图，结果显示，5 个核心靶点与 5 个核心成分之间的结合能均 < 0，表明核心成分可与核心靶点自发结合，从而发挥生物活性。其中，TNF、TP53 与核心成分之间结合能 < -25.104 kJ·mol⁻¹，表明 TNF、TP53 与核心成分之间具有较强的结合力（图 7），选取结合能

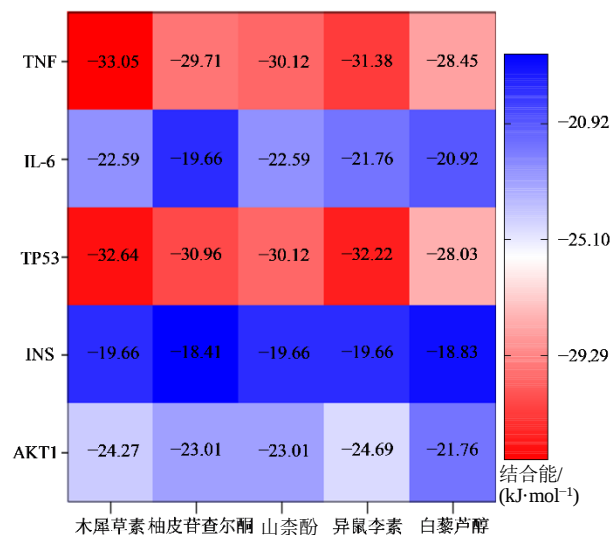


图 7 核心成分与核心靶点间的结合能热图
Fig. 7 Heatmap of binding energies between core components and core targets

表 3 核心靶点蛋白及其配体		
Table 3 Core target proteins and ligands		
靶点	PDB 序列	配体
INS	1BEN	HBD
AKT1	1H10	4IP
TNF	2AZ5	307
TP53	8DC4	R3R
IL6	1ALU	NAG

低的木犀草素-TNF ($-33.05 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、木犀草素-TP53 ($-32.64 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、异鼠李素-TP53 ($-32.2168 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)、柚皮苷查尔酮-TP53

($-30.96 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 进行可视化分析,发现其较强的结合能可能与这些分析蛋白和受体蛋白的氨基酸残基形成的氢键有关(图 8)。

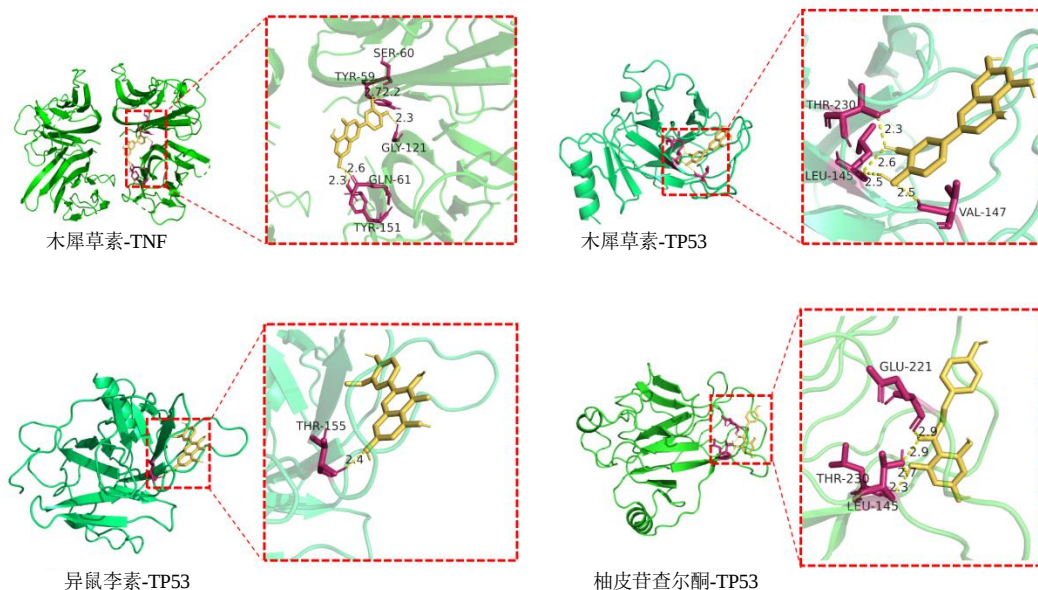


图 8 部分关键有效成分与核心靶点分子对接模式图

Fig. 8 Molecular docking diagram of some key active ingredients and core target

2.2.6 动力学(MD)模拟 针对分子对接中结合能最低的化合物-核心靶点复合物,采用 GROMACS 2023 软件开展 100 ns MD 模拟。其中,蛋白与配体组成的复合物体系均采用 gromos54a7 力场参数构建;将 TNF-木犀草素复合物置于 TIP3P 周期性显性水模型的立方体盒子中,确保盒子边界与蛋白表面的距离不小于 1.2 nm,并通过添加 Na^+/Cl^- 平衡离子使体系达到电中性。在 310 K (模拟生理温度)条件下,先依次进行 500 ps 的 NVT (恒定原子数、体积、温度)系综和 500 ps 的 NPT (恒定原子数、压力、温度)系综平衡模拟,再开展 100 ns 的生产模拟^[9]。模拟结束后,计算各体系的关键结构参数,包括蛋白质骨架的均方根偏差(RMSD)、氨基酸残基的均方根波动(RMSF)、蛋白-配体间氢键(H-bond)数量及蛋白质的回旋半径(Rg);最后采用分子力场-泊松玻尔兹曼表面面积法(MM/PBSA)计算活性化合物与蛋白质的结合自由能,以验证二者在动态溶剂环境中的结合稳定性^[10]。

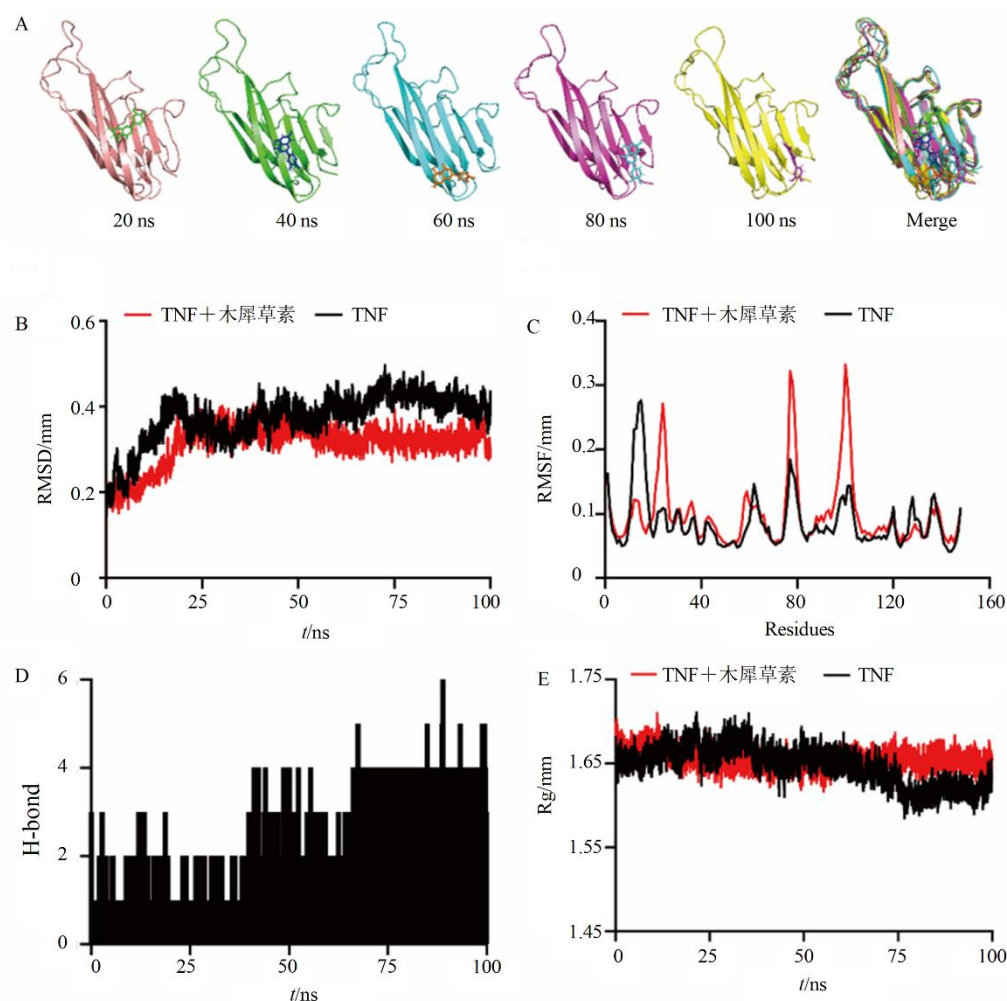
为评估 TNF-木犀草素复合物在动态环境中的稳定性及蛋白-配体相互作用特征,对分子对接获得的 TNF-木犀草素复合物进行上述 100 ns MD 模拟,

并系统比较该复合物体系与空载 TNF 蛋白的结构动态差异。如图 9-A 所示,木犀草素(配体)在整个模拟过程中始终稳定占据 TNF 的结合口袋核心区域,维持稳定的结合构象。

通过分析蛋白质骨架原子相对于初始最小化结构的 RMSD 值,评估各体系的结构稳定性(图 9-B)。结果显示, TNF-木犀草素复合物中蛋白质骨架的 RMSD 值为 (0.312 ± 0.050 0) nm,显著低于空载 TNF 蛋白的 (0.373 ± 0.057 9) nm;且空载蛋白在模拟 75 ns 后才达到平衡状态,而复合物体系提前至 70 ns 即完成平衡,表明木犀草素结合可显著增强 TNF 蛋白的结构稳定性。

为进一步探究蛋白-配体相互作用的动态特征,分析了各体系模拟最后 5 ns 的氨基酸残基 RMSF 与残基编号的关联(图 9-C)。结果显示, TNF-木犀草素复合物中, ALA-75~LEU-85 及 GLU-95~TRP-105 区间的氨基酸残基 RMSF 值呈现高峰;而 TNF 的活性位点区域未观察到显著构象波动,表明复合物在模拟过程中维持了相对稳定的结构状态。

蛋白-配体间氢键相互作用分析揭示了木犀草素与 TNF 的动态结合特征(图 9-D)。在整个模拟过



A-蛋白-配体的分子动力学结构；B-蛋白质骨架 RMSD；C-蛋白质骨架 RMSF；D-蛋白质-配体间的氢键数目；E-蛋白质骨架 Rg。
A-molecular dynamics structure of protein-ligand; B-RMSD of protein backbone; C-RMSF of protein backbone; D-number of hydrogen bonds between protein and ligand; E-Rg of protein backbone.

图 9 分子动力学模拟结果

Fig. 9 Analysis of molecular dynamics simulation

程中，TNF-木犀草素复合物可维持稳定的氢键相互作用，氢键数量最高可达 6 个，证实木犀草素与 TNF 之间的氢键作用具有高度连续性和稳定性。此外，通过计算蛋白质的回旋半径（Rg）评估 MD 模拟过程中蛋白质的构象紧密度（图 9-E）。结果显示，空载 TNF 蛋白的 Rg 值为 (1.647 ± 0.023) nm，而 TNF-木犀草素复合物的 Rg 值为 (1.655 ± 0.012) nm；木犀草素与 TNF 结合后，Rg 值变化幅度较小，表明 TNF 蛋白结构维持相对紧凑，未发生显著构象改变。

结合自由能计算进一步验证了复合物的热力学稳定性：采用 MM-PBSA 方法分析模拟最后 5 ns 的轨迹，测得木犀草素与 TNF 的平均结合自由能为 $-44.03 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，该负值表明二者的结合过程具有

显著的热力学自发倾向。综合上述多维度分析结果可见：木犀草素可通过与 TNF 形成稳定氢键网络，并诱导 TNF 蛋白结构致密化，从而实现与 TNF 的强效结合；相较于空载 TNF 蛋白，TNF-木犀草素复合物不仅具有更优的结构稳定性，还具备显著的热力学结合优势，进一步证实了二者结合的稳定性与高亲和力。

3 讨论

本研究通过 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 对三金片中化学成分进行了解析，从中推断鉴别出 51 个化合物，主要包括黄酮类、多酚类、三萜类、有机酸、苷类等化合物类型。

网络药理学研究筛选出三金片治疗 IC 的可能

核心成分有木犀草素、异鼠李素、山柰酚、白藜芦醇和柚皮苷查尔酮等,核心靶点有 TNF、AKT1、IL-6、TP53、INS 等。现代药理研究表明,上述成分在 IC 相关炎症调控中具有明确活性,其中木犀草素明显缓解环磷酰胺诱导的膀胱出血、充血和水肿症状,下调膀胱组织 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体 (NLRP3、衔接蛋白 (ASC) 和效应蛋白 (Caspase-1) 和硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 表达水平,抑制活化 B 细胞核因子- κ B 轻链增强子 (NF- κ B) 通路激活,显著减轻环磷酰胺诱导的膀胱炎症和氧化损伤^[11-12];异鼠李素和山柰酚在包括 IC 在内的多种炎症性疾病模型中均表现出良好的抗炎活性,能够通过抑制炎症因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL6、白细胞介素-1 β (IL-1 β)]的释放,阻断炎症级联反应,有效控制膀胱局部炎症进展^[13-14];白藜芦醇能够通过抑制 TNF- α /NF- κ B 通路介导的尿路上皮细胞炎症反应,并逆转雌激素受体 β (ESR2)、性激素结合球蛋白 (SHBG)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG) 和蛋白激酶 B (AKT1) 的异常表达^[15];柚皮苷查尔酮可有效抑制一氧化氮 (NO)、前列腺素 E₂ (PGE₂)、IL-1 β 和 TNF- α 等炎症介质,以及过氧化氢和次氯酸等活性氧相关物质的生成,并以浓度相关方式清除活性氧 (ROS) 和自由基,抑制蛋白质降解和质粒 DNA 链损伤,重塑细胞炎症微环境^[16-18]。

炎症已经被确认为 IC 的病因,且与患者疼痛症状的发生发展相关联^[19]。在 IC 慢性炎症期间,膀胱中浸润了单核细胞,引发膀胱内免疫反应,并从血液中招募其他炎性细胞形成持续性炎症损伤,其中 IL-6 和 TNF- α 等促炎因子不仅与肥大细胞的活化密切相关,其血清水平在 IC 患者中亦存在异常升高^[20]。各核心靶点在 IC 发病中的作用机制同样得到充分证实,Akt 是一类 AGC 家族的丝氨酸/苏氨酸激酶,存在 3 种亚型 (AKT1、AKT2、AKT3),也是 PI3K 重要的下游效应分子,可调控细胞自噬、凋亡、炎症反应、氧化应激水平等生物学过程,参与 IC 发生发展及药物治疗^[21];TP53 为机体重要抑癌基因,对炎症具有普遍抑制作用,相较于野生型小鼠,TP53 基因敲除小鼠对炎症反应更敏感,表现出严重炎性浸润^[22];INS 基因编码胰岛素,可通过调节炎症因子(如 IL-6、TNF- α)表达参与 IC 炎症反应,临床研究表明,高胰岛素血症可加剧炎症,而

INS 基因异常表达可通过该机制促进 IC 的发展^[23]。分子对接实验进一步验证了成分与靶点的作用潜力,三金片中木犀草素、异鼠李素、山柰酚、白藜芦醇和柚皮苷查尔酮,能够与核心靶点 TNF、AKT1、IL-6、TP53、INS 均具有较强的结合亲和力,并通过分子动力学模拟得到了进一步验证。提示三金片可通过调控上述靶点蛋白的生物学功能发挥治疗 IC 的作用。

本研究对三金片治疗 IC 的关键靶点进行富集分析,共得到 190 条信号通路,主要涉及炎症反应、免疫、氧化应激、细胞凋亡等生物学过程。其中,AKT、TNF、IL-6 均显著富集于 PI3K/Akt 信号通路。PI3K/Akt 通路在调节炎症反应、细胞活化、细胞凋亡等方面起着核心作用。NF- κ B 通路长期以来一直被认为是一种典型的促炎通路。研究证实,PI3K/Akt 通路可以成为 NF- κ B 信号级联的上游激活通路^[24]。具体调控机制包括两方面:一方面 Akt 直接或间接通过其他分子激活 I κ B 激酶复合体,促进 NF- κ B 抑制蛋白的磷酸化和降解,从而释放 NF- κ B 进入细胞核,启动 TNF、IL-6 等炎症相关基因的高表达,加剧炎症反应^[25];另一方面 Akt 可直接磷酸化 NF- κ B p65 的转录激活域,增强其 DNA 结合能力,进一步放大促炎信号。而木犀草素、山柰酚、柚皮苷查尔酮等成分能够通过分子对接特异性结合 AKT1 蛋白的 ATP 结合位点,通过竞争性抑制方式阻断 PI3K/Akt 信号通路的激活,从而有效缓解炎症^[26-27]。与此同时,NF- κ B 通路也包括一些能调节 PI3K/Akt 通路的相关分子,两者形成了复杂的反馈和正反馈的双向调控网络,共同维持炎症反应的动态平衡^[28]。

本研究初步鉴定了三金片主要化学成分,系统分析了其治疗 IC 可能的核心成分、潜在靶点及信号通路,初步揭示了三金片通过多成分、多靶点与多途径协同作用治疗 IC 的机制。但是,本研究也存在以下局限性:一是网络药理学通常仅基于中药化学成分的“有无”进行预测,但未充分考虑其具体“量-效”关系;二是分子对接结果仅提示化学成分与靶点蛋白之间存在结合潜力,但缺乏体外和体内实验进行验证的直接证据;三是药动力学考量缺失,从药物作用特点来看,大多数口服药物在靶标部位达到有效浓度才能发挥其作用,本研究未考察三金片成分的生物利用度、组织分布及代谢转化,可能导致部分预测靶点与实际情况存在偏差。未来的研

究将结合定量药理学、体内吸收-分布-代谢-排泄 (ADME) 分析、多层次实验验证及临床转化研究, 进一步阐释三金片“清热解毒、利湿通淋和益肾”功效的现代科学内涵, 为其治疗包括 IC 在内的泌尿系疾病提供更坚实的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋竖旗, 李灿, 刘昭文, 等. 中医治疗间质性膀胱炎的认识与思考 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(5): 1023-1026.
Song S Q, Li C, Liu Z W, et al. Understanding and thinking of treating interstitial cystitis with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2020, 26(5): 1023-1026.
- [2] Davis N F, Brady C M, Creagh T. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome: Epidemiology, pathophysiology and evidence-based treatment options [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 175: 30-37.
- [3] 高文喜, 韩瑞发, 郭凡, 等. 中西医结合诊疗间质性膀胱炎专家共识 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(6): 757-762.
Gao W X, Han R F, Guo F, et al. Expert consensus on diagnosis and treatment of interstitial cystitis with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2022, 28(6): 757-762.
- [4] 刘立辉, 黄丽玲, 唐林波, 等. HPLC 测定牡羊开口中 3, 3', 4'-三甲氧基鞣花酸-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷的含量 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1582-1585.
Liu L H, Huang L L, Tang L B, et al. Determination of 4-O-β-D-glucopyranosyl-3, 3', 4'-tri-O-methylelagic acid in Zhuang medicine *Radix melastomatis normalis* by HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(5): 1582-1585.
- [5] 孙夕然, 王碧月, 王鹏鸽. 三金片联合洛美沙星治疗急性肾盂肾炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 173-176.
Sun X R, Wang B Y, Wang P G. Clinical study on Sanjin Tablets combined with lomefloxacin in treatment of acute pyelonephritis [J]. Drugs Clin, 2023, 38(1): 173-176.
- [6] 陈安琴, 蒋伟芳. 三金片联合左氧氟沙星治疗急性肾盂肾炎的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1900-1902.
Chen A Q, Jiang W F. Clinical observation of Sanjin Tablets combined with levofloxacin in the treatment of acute pyelonephritis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(4): 1900-1902.
- [7] 崔鑫, 吕健, 邓跃毅, 等. 三金片治疗下焦湿热证急性单纯性下尿路感染的随机对照双盲多中心临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2681-2686.
Cui X, Lyu J, Deng Y Y, et al. Sanjin Tablets for acute uncomplicated lower urinary tract infection in syndrome of dampness-heat in the lower Jiao: A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(5): 2681-2686.
- [8] 朱龙驯, 陈向凡, 丰攀峰. 三金片联用抗生素治疗尿路感染的 Meta 分析与成本-效果分析 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(5): 29-39.
Zhu L X, Chen X F, Feng P F. System review and cost-effectiveness analysis of Sanjin Tablets combined with antibiotics in the treatment of urinary tract infection [J]. China J Pharm Econ, 2022, 17(5): 29-39.
- [9] Liu S, Zhou T, Chen D, et al. In silico-determined compound from the root of *Pueraria lobate* alleviates synaptic plasticity injury induced by Alzheimer's disease via the p38MAPK-CREB signaling pathway [J]. Food Funct, 2021, 12(3): 1039-1050.
- [10] Zhou N, Zheng C Z, Tan H T, et al. Identification of PLK1-PBD inhibitors from the library of marine natural products: 3D QSAR pharmacophore, ADMET, scaffold hopping, molecular docking, and molecular dynamics study [J]. Mar Drugs, 2024, 22(2): 83.
- [11] Zhang H S, Zhao J, Lu Q D, et al. Luteolin improves cyclophosphamide-induced cystitis through TXNIP/NLRP3 and NF-κB pathways [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1718709.
- [12] Zhang N L, Chen P P, Liang X Y, et al. Luteolin targets the AGE-RAGE signaling to mitigate inflammation and ferroptosis in chronic atrophic gastritis [J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(13): 10918-10930.
- [13] 贾建, 谭睿陟, 钟霞, 等. 异鼠李素通过抑制 LncRNA-gm33782 减轻 AKI 肾小管炎性细胞凋亡 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(6): 762-771.
Jia J, Tan R Z, Zhong X, et al. Isorhamnetin alleviates acute kidney injury renal tubular inflammatory cell apoptosis by inhibiting LncRNA-gm33782 [J]. Acta Lab Animalis Sci Sin, 2024, 32(6): 762-771.
- [14] Li Y, Chi G F, Shen B Y, et al. Isorhamnetin ameliorates LPS-induced inflammatory response through downregulation of NF-κB signaling [J]. Inflammation, 2016, 39(4): 1291-1301.
- [15] Lee I T, Lin C F, Huang Y L, et al. Protective mechanisms of resveratrol derivatives against TNF-α-induced inflammatory responses in rat mesangial cells [J]. Cytokine, 2019, 113: 380-392.

- [16] Choi J M, Yoon B S, Lee S K, et al. Antioxidant properties of neohesperidin dihydrochalcone: Inhibition of hypochlorous acid-induced DNA strand breakage, protein degradation, and cell death [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(2): 324-330.
- [17] Iwamura C, Shinoda K, Yoshimura M, et al. Naringenin Chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells [J]. Allergol Int, 2010, 59(1): 67-73.
- [18] Escribano-Ferrer E, Queralto Regué J, Garcia-Sala X, et al. *In vivo* anti-inflammatory and antiallergic activity of pure naringenin, naringenin chalcone, and quercetin in mice [J]. J Nat Prod, 2019, 82(2): 177-182.
- [19] Jiang Y H, Jhang J F, Birder L A, et al. Sensory receptor, inflammatory, and apoptotic protein expression in the bladder urothelium of patients with different subtypes of interstitial cystitis/bladder pain syndrome [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(1): 820.
- [20] 王照, 左解鹏, 车航, 等. 血浆 PPAR γ 作为女性间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征潜在诊断标志物的评估及其预测价值 [J]. 实用医学杂志, 2025, 41(2): 258-263.
Wang Z, Zuo J P, Che H, et al. Evaluation of plasma PPAR γ as a potential diagnostic marker for female interstitial cystitis/painful bladder syndrome and its predictive model [J]. J Pract Med, 2025, 41(2): 258-263.
- [21] Wu L Y, Chang R, Zhang P. Transient receptor potential melastatin 8 contributes to cystitis-induced neuronal sprouting and pain hypersensitivity through Akt/mTOR signaling pathway in interstitial cystitis/bladder pain syndrome [J]. Low Urin Tract Symptoms, 2024, 16(6): e12537.
- [22] Barabutis N, Schally A V, Siejka A. P53, GHRH, inflammation and cancer [J]. EBioMedicine, 2018, 37: 557-562.
- [23] Lowell Parsons C. The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis [J]. Urology, 2007, 69(4 Suppl): 9-16.
- [24] Zha L Y, Chen J D, Sun S X, et al. Soyasaponins can blunt inflammation by inhibiting the reactive oxygen species-mediated activation of PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107655.
- [25] 杨洋, 李竹英, 田春燕, 等. 中医药干预慢性阻塞性肺疾病相关信号通路的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 244-255.
Yang Y, Li Z Y, Tian C Y, et al. Traditional Chinese medicine intervention of signaling pathways in chronic obstructive pulmonary disease: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 244-255.
- [26] 白莉敏, 吕行, 任引刚, 等. miR-22-3p 通过激活 PTEN/PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路加重慢性阻塞性肺疾病 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(10): 1835-1842.
Bai L M, Lü X, Ren Y G, et al. miR-22-3p aggravates chronic obstructive pulmonary disease through activating PTEN/PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Prog Mod Biomed, 2023, 23(10): 1835-1842.
- [27] 温琪, 李岩, 王垂杰. 基于网络药理学和分子对接探讨阻癌胃泰治疗慢性萎缩性胃炎的作用机制 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(32): 22-27.
Wen Q, Li Y, Wang C Y. Exploring the mechanism of action treating chronic atrophic gastritis with Zu Ai Wei Tai based on network pharmacology and molecular docking [J]. Clin J Chin Med, 2021, 13(32): 22-27.
- [28] 龚武清, 彭书生, 杜海林. 基于 TNF- α /PI3K-Akt/NF- κ B 信号通路研究瑞舒伐他汀介导 MCP-1 对深静脉血栓大鼠模型凝血功能、炎症因子及纤溶指标的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(13): 3272-3276.
Gong W Q, Peng S S, Du H L. Based on TNF- α /PI3K-Akt/NF- κ B signaling pathway, the effects of rosuvastatin-mediated MCP-1 on coagulation function, inflammatory factors and fibrinolytic indexes in rats with deep vein thrombosis were studied [J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(13): 3272-3276.

[责任编辑 孙英杰]