

基于入血成分的肺筋草治疗急性肺损伤的药效物质基础和作用研究

李嘉洁, 张丽艳*, 刘 畅, 张紫玉, 刘雄伟*

贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

摘 要: **目的** 采用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 法结合网络药理学研究肺筋草防治急性肺损伤 (ALI) 的入血成分及药效作用。**方法** 采用 UPLC-MS/MS 对肺筋草入血成分进行鉴定, 结合网络药理学和分子对接探究肺筋草预防 ALI 的药效物质基础, 最后通过体外实验验证肺筋草总黄酮对于炎症反应的抑制作用。**结果** 在肺筋草防治 ALI 有效作用下, 共得到 71 个入血原型成分。根据变量重要性投影值 (VIP) > 1.4 筛选指标性成分, 共得到 42 个指标性成分。以指标性成分为候选化合物, 获得肺筋草预防 ALI 的潜在靶点 117 个, 推测其作用机制可能是通过芹菜素、2-氧-3,4-二氢-1*H*-喹啉-3-羧酸、3',4',7-三羟基黄酮等活性成分作用于 SRC、STAT3、PTGS2、EGFR、ESR1 等核心靶点, 调节 IL-17、cAMP、TNF、MAPK 等多种信号通路。体外实验表明, 与模型组相比, 地塞米松组和肺筋草总黄酮组的炎症因子表达水平明显降低, 说明肺筋草总黄酮对 RAW264.7 巨噬细胞的炎症反应具有一定的抑制作用。**结论** 初步阐明肺筋草预防 ALI 的药效物质基础, 为其总黄酮治疗 ALI 的作用机制深入研究提供了参考。

关键词: UPLC-MS/MS; 肺筋草; 入血成分; 分子对接; RAW264.7 细胞; 急性肺损伤

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3176-16

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.012

Study on pharmacodynamic material basis and effect of *Aletris spicata* on acute lung injury based on blood components

LI Jiajie, ZHANG Liyan, LIU Chang, ZHANG Ziyu, LIU Xiongwei

College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: Objective To study the blood components and pharmacodynamic effects of *Aletris spicata* on acute lung injury (ALI) by using ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) combined with network pharmacology. **Method** UPLC-MS/MS was used to identify the blood components of *A. spicata*, and the pharmacological basis of *A. spicata* in preventing ALI was investigated by combining network pharmacology and molecular docking, and finally the inhibitory effect of total flavonoids of *A. spicata* on inflammation was verified by *in vitro* experiments. **Result** Under the effective action of *A. spicata* in preventing ALI, 71 prototype components were identified in the blood. Based on a VIP value > 1.4, 42 indicator components were screened. Using these indicator components as candidate compounds, 117 potential targets for the prevention of ALI by *A. spicata* were identified. The mechanism of action may involve active components such as apigenin, 2-oxo-3,4-dihydro-1*H*-quinoline-3-carboxylic acid and 3',4',7-trihydroxyflavone acting on core targets such as SRC, STAT3, PTGS2, EGFR, and ESR1, and regulating multiple signaling pathways including IL-17, cAMP, TNF, and MAPK. *In vitro* experiments showed that the expression levels of various inflammatory factors were significantly reduced in the positive group and the group administered with total flavonoids of *A. spicata* compared with the model group, suggesting that total flavonoids of *A. spicata* had a certain inhibitory effect on the inflammatory response of RAW264.7 macrophages. **Conclusion** This study preliminarily elucidated the pharmacodynamic material basis of *A. spicata* for the prevention of ALI, and provided a reference for the in-depth study of the mechanism of action of its total flavonoids in the treatment of ALI.

Key words: UPLC-MS/MS; *Aletris spicata* (Thunb.) Franch.; blood-entry components; molecular docking; RAW264.7 cells; acute lung injury

收稿日期: 2025-04-08

基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题项目 (QZYY-2022-015); 贵州省科学技术基金项目 (黔科合基础-ZK[2021]一般 515)

作者简介: 李嘉洁, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: 272295534@qq.com

*通信作者: 张丽艳, 女, 教授, 主要从事中药质量控制与新药研究。E-mail: zly1964@163.com

刘雄伟, 女, 副教授, 主要从事中药药效物质基础研究及质量控制研究。E-mail: 453184149@qq.com

急性肺损伤 (ALI) 是多重因素引发的复杂临床病理演变过程^[1]。ALI 的发作颇为急促, 患者常常遭受胸痛、胸部压迫感、呼吸急促乃至气短的困扰^[2]。从中医角度来看, ALI 可以视为一种因外邪侵袭、内伤脏腑或两者兼而有之, 导致肺气宣降失常、肺络受损的病理状态。《灵枢·本藏》提到: “肺高, 则上气, 肩息咳”, 其与 ALI 中的呼吸急促、气促等症状相似^[3]。由此可以发现中医古籍中对于与 ALI 相似症状或病机的描述和治疗具有独特的见解和疗效。

贵州民间常用药肺筋草 (肺经草) 为百合科植物粉条儿菜 *Alettris spicata* (Thunb.) Franch. 的全草^[4-5]。又名粉条儿菜、小肺筋草、肺风草、肺痈草、金线吊白米等^[6]。归肺、肝经, 具有润肺、止咳、清热、安神等功效^[7]。临床主要用于治疗咳嗽^[8]、百日咳^[9]、支气管哮喘、慢性支气管炎^[10]等疾病。课题组前期建立了 ALI 大鼠模型^[11], 预先给药肺筋草水提取物对 ALI 起到了预防作用。本研究在前期研究基础上, 利用超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 技术结合网络药理学及体外实验验证, 对肺筋草的药效物质基础展开了系统的分析, 为临床用药提供科学依据。

1 材料

1.1 动物与细胞

70 只 SD 大鼠, 雌雄各半, SPF 级, 体质量 180~220 g, 购自西南医科大学, 生产许可证号: SCXK (川) 2018-17, 动物于贵州中医药大学常规饲养 3 d, 生存饲养条件为 20~23 °C, 相对湿度 40%~70%, 喂标准颗粒饲料, 自由饮水和摄食。动物实验符合贵州中医药大学实验动物伦理委员会审查批准要求 (动物伦理审批号: 20210078); RAW264.7 细胞株购于中国科学院分子细胞科学卓越创新中心。

1.2 药材

肺筋草购于贵州省贵阳市云岩区万东桥药材市场, 经贵州中医药大学药学院孙庆文教授鉴定为粉条儿菜 *Alettris spicata* (Thunb.) Franch. 的全草。

1.3 药品与试剂

色谱甲醇、色谱乙腈均购于德国 Merck 公司; 色谱甲酸购于 Aladdin 公司; DMEM 高糖培养基 (批号 WHB824U131) 购于武汉普诺赛生命科技有限公司; 胎牛血清 (批号 SA240119) 购于武汉普诺赛生命科技有限公司; 脂多糖 (LPS, 批号 34231201019)

购于北京索莱宝科技有限公司; 地塞米松 (批号 5230911006) 购于北京索莱宝科技有限公司; CCK-8 试剂盒 (批号 ATXI30021) 购于亚科因生物技术有限公司; 一氧化氮 (NO) 试剂盒 (批号 A060241120) 购于上海碧云天生物技术有限公司; 白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒 (批号 EM00010020、EM00040021、EM00100023) 购于攸克生命科学技术 (杭州) 有限公司。

1.4 仪器和网站

超高效液相色谱 (UPLC, ExionLC™ AD, 赛默飞世尔科技中国有限公司); 串联质谱 (MS/MS, Applied Biosystems 6500 QTRAP, 美国 AB SCIEX™ 公司); 电子分析天平 (SN-FA3104N, 上海菁海仪器有限公司); 酶标仪 (Thermo scientific, 51119670, 生命科技控股私人有限公司); 中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3); Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>); GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>); Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>); STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>); Metascape 数据库 (<https://metascape.org/gp/>)。

2 方法

2.1 肺筋草水提物的制备

取肺筋草剪碎过三号筛后称取 350 g, 分 2 次提取: 第 1 次用 18 倍量超纯水回流提取 1.5 h, 滤过, 滤渣加入 16 倍量超纯水提取 1 h, 滤过。合并 2 次滤液, 分别减压浓缩至生药质量浓度 0.225、0.450、0.900 g·mL⁻¹ 作为实验用药。通过紫外-可见分光光度法, 在 510 nm 波长处测定吸光度 (*A*) 值, 计算得肺筋草水提取物中总黄酮质量分数为 119.93 mg·kg⁻¹。

2.2 模型建立及标本采集

课题组前期建立了 ALI 大鼠模型^[12], 分为对照组、模型组、地塞米松 (阳性药, 5 mg·kg⁻¹) 组和高、中、低剂量 (9.00、4.50、2.25 g·kg⁻¹) 组, 对照组 10 只 SD 大鼠、其余各组各 12 只 SD 大鼠。连续 7 d 对大鼠进行预防性 ig 给药, 7 d 后 ip LPS (5 mg·kg⁻¹) 诱导 ALI 模型。造模成功 6 h 后, 取腹主动脉血, 静置 2 h 后, 3 500 r·min⁻¹ 离心 15 min, 用移液枪将上层血清转移, 得到肺筋草含药血清。取材完成后将样品分类置于 -80 °C 保藏。取 50 μ L

含药血清, 放到 1.5 mL 离心管中, 加入 300 μL 70% 甲醇内标提取液, 涡旋 3 min, 超声 10 min。在 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下离心 10 min 后, 移取 200 μL 上清液, 放到另一个 1.5 mL 离心管中, 在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中静置 30 min 后, 在 12 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$, 4 $^{\circ}\text{C}$ 的条件下再次离心 3 min。移取 180 μL 上清液, 保存于进样瓶中。预先给药肺筋草水提物对 ALI 起到了预防作用, 能够降低炎症因子的含量, 增加超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和谷胱甘肽 (GSH) 含量, 增强机体清除自由基能力, 抑制氧化应激和脂质过氧化损伤^[12]。

2.3 含药血清成分分析

2.3.1 色谱条件 建立 UPLC-MS/MS 分析方法, 采用 ExionLC™ AD 型超高压液相色谱仪, Agilent SB-C₁₈ 色谱柱, 100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μm , 以超纯水含 0.1% 甲酸 (A) - 乙腈含 0.1% 甲酸 (B) 为流动相进行梯度洗脱 (0 min, 5% B; 0~9 min, 5% $\rightarrow$ 95% B; 并在 95% B 维持 1 min; 10.0~11.1 min, 95% $\rightarrow$ 5% B; 在 5% B 平衡到 14 min), 柱温为 40 $^{\circ}\text{C}$, 体积流量为 0.35 mL $\cdot\text{min}^{-1}$, 自动进样器温度为 4 $^{\circ}\text{C}$, 进样量为 2 μL 。

2.3.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI) 温度 500 $^{\circ}\text{C}$; 离子喷雾电压 (IS) 5 500 V (正离子模式) / -4 500 V (负离子模式); 离子源气体 I (GSI), 气体 II (GS II) 和气帘气 (CUR) 分别设置为 344.74、413.69 和 172.37 kPa, 碰撞诱导电离参数设置为高。QQQ 扫描使用 MRM 模式, 并将碰撞气体 (氮气) 设置为中等。通过进一步的去簇电压 (DP) 和碰撞能 (CE) 优化, 完成各个 MRM 离子对的 DP 和 CE。根据每个时期内洗脱的代谢物, 在每个时期监测一组特定的 MRM 离子对。

2.3.3 数据分析处理 基于 MWDB 数据库 (metware database), 根据二级谱信息对物质定性, 利用三重四极杆质谱的多反应监测模式 (MRM) 定量。获得不同血清样本代谢物的质谱后对所有物质质谱峰的峰面积进行积分, 并对其中同一代谢物在不同样本中的质谱出峰进行积分校正。

2.3.4 多元统计分析 根据“2.2”项中的操作取得适量的供试品溶液, 依据“2.3”项下规定的色谱与质谱参数设置, 进行样品的进样操作。将实验所得原始质谱数据进行预处理后, 导入到 GraphPad Prism 软件进行多元统计分析。

2.3.5 差异成分筛选 以变量投影重要性 (VIP) ≥ 1 ,

$P < 0.05$, FC (Fold Change) 值 ≥ 2 或 ≤ 0.5 为条件, 筛选具有组间差异的成分。通过火山图可视化较为简洁明了地反映肺筋草进入血液后的成分表达水平差异和显著性。火山图中红色点代表上调, 绿色点代表下调, 灰色点代表检测到但两组差异不显著的成分。

2.4 网络药理学与分子对接^[13]

2.4.1 肺筋草成分靶点筛选以及疾病靶点收集 通过 TCMSPP 数据库检索符合条件且可查阅到的肺筋草的入血成分, 并结合 PubChem 平台补充获取各成分的标准 SMILES 分子标识符。随后, 将所得分子结构信息提交至 Swiss Target Prediction 平台进行靶点预测。在疾病靶点获取方面, 基于 GeneCards 数据库, 以“acute lung injury”作为检索词, 汇总各数据库靶点并剔除重复值, 经过过去重处理后建立完整的疾病靶点数据集。运用 Venny2.1.0 对药物成分靶点与疾病靶点进行可视化比对, 通过 Venn 图直观展示两者的交集靶点, 这些共同作用靶点构成肺筋草治疗 ALI 的关键作用靶标。

2.4.2 构建与分析蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络 将交集靶点上传至 STRING 数据库, 选择物种为“Homo sapiens”, 最小相互作用阈值设定为“high confidence (0.400)”, 隐藏相互无连接的独立蛋白后, 获取 PPI 数据并导出, 然后利用 Cytoscape 3.10.0 软件优化 PPI 网络图。利用 Centiscape 2.2 插件, 通过计算中介中心性 (betweenness)、接近中心性 (closeness)、度 (degree) 值, 将小于拓扑后的参数阈值的靶点剔除, 得到潜在的核心治疗靶点。

2.4.3 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 将筛选获得的共同靶点输入 Metascape 数据库, 获取 GO 和 KEGG 通路富集结果。为直观展示分析结果, 将富集数据导入微生信在线绘图工具, 分别采用柱状图展示显著富集条目, 气泡图呈现通路基因的关联程度。

2.4.4 构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络图 利用 Cytoscape3.10.0 软件将活性成分、潜在靶点和信号通路构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”的网络图。根据 degree 值进行排序, degree 值代表直接相连的邻节点的数目, 其值越大表示越可能是药物治疗疾病的关键靶点或关键成分。

2.4.5 分子对接验证 对肺筋草预防 ALI 结果进行二次验证,靶蛋白作为受体,从 PDB 数据库中获取靶蛋白 3D 结构 PDB 格式文件,在 PubChem 数据库获取肺筋草关键化合物的 MOL 格式文件,利用 Autodock 软件将靶蛋白与肺筋草的化合物结构进行分子对接,计算结合能,最后通过 Pymol 可视化数据。亲和力值表示两者之间的结合能力,数值越低表示结合越稳定。

2.5 细胞实验

2.5.1 细胞分组与给药 将处于对数增殖期的 RAW264.7 巨噬细胞制备成单细胞悬液,调整细胞浓度为 5×10^4 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$,以每孔 100 μL 的体积接种于 96 孔培养板中,置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温培养箱中孵育 24 h 使细胞贴壁。实验设置以下处理组:(1) 对照组:仅添加 DMEM 培养基;(2) 模型组:加入 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 诱导炎症;(3) 阳性组:在添加 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 诱导炎症的基础上给予 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 地塞米松作为阳性对照;(4) 肺筋草总黄酮组:在添加 1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 诱导炎症的基础上分别加入 12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的肺筋草总黄酮提取物。提取物制备:取“2.1”项制备的肺筋草水提物干燥粉末过 60 目筛,料液比 1:20 加入 50%乙醇,70 $^{\circ}\text{C}$ 回流提取 2 h,抽滤得滤液,旋蒸至无醇,冷冻干燥成粉末,提取率为 10.00%;以芦丁为对照品,510 nm 处测定 A 值绘制标准曲线,根据标准曲线计算提取的总黄酮提取物的黄酮质量分数为 310.62 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.5.2 CCK-8 法检测细胞活力 按照“2.5.1”项操作,选取空白组(不含细胞)、对照组和肺筋草总黄酮组(12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 细胞进行实验,去除培养基,每孔加入 100 μL DMEM 培养基(不含血清),饥饿 24 h,每组设置 6 个复孔,培养 24 h 后,各孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 2 h。随后使用酶标仪测定 450 nm 波长处的 A 值。通过比较各组 A 值与对照组的差异,计算得出细胞相对存活率,以此评估药物对细胞的毒性作用。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.5.3 NO 释放量检测 按照“2.5.1”项进行操作,去除培养基,每孔加入 100 μL DMEM 培养基(不含血清),饥饿 24 h,其中模型组、阳性组、肺筋草总黄酮组(12.5、25.0、50.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 在给药 1 h 前加入 LPS (1.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),培养 24 h。收集上清液 50 μL ,加入 Griess 试剂 I 和 Griess 试剂 II 各 50 μL ,

540 nm 处测量 A 值,计算产生的 NO 量。

2.5.4 ELISA 检测 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平 按照“2.5.1”项进行操作,接种于 6 孔板,收集 6 孔板细胞上清液,按照试剂盒说明书要求严格检测各组上清液中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平。

3 结果

3.1 肺筋草含药血清成分分析

3.1.1 定性成分分析 采用 UPLC-MS/MS 技术进行检测分析,得正、负离子下的总离子流图(图 1)。在肺筋草含药血清中共检测出 8 类 556 种化合物,主要包括黄酮类 176 种(31.65%)、酚酸类 157 种(28.24%)、生物碱类 114 种(20.50%)、萜类 28 种(5.04%)、木脂素和香豆素类 26 种(4.68%)、甾体类 16 种(2.88%)、醌类 13 种(2.34%)、其他类 26 种(4.68%)。

3.1.2 多元统计分析

(1) 主成分分析 第 1 主成分和第 2 主成分的贡献率分别为 33.81%、11.19%,且各剂量肺筋草水提物组血清与对照组血清均出现较明显的分离,说明各组之间成分差异较大,PCA 得分图见图 2。

(2) 正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA) 验证结果表明低剂量组 vs 中剂量组 vs 高剂量组 vs 对照组 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 值分别为 0.52、0.921、0.504;低剂量组 vs 对照组 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 值分别为 0.627、0.997、0.865;中剂量组 vs 对照组 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 值分别为 0.638、0.999、0.876;高剂量组 vs 对照组 R^2_X 、 R^2_Y 、 Q^2 值分别为 0.646、0.998、0.879,各组 OPLS-DA 模型的评价参数中各指标均大于 0.5,说明模型构建良好,预测性可靠,模型结果显示模型均有意义。见图 3。

3.1.3 差异成分筛选

以 $\text{VIP} \geq 1$, $P < 0.05$, FC 值 ≥ 2 或 ≤ 0.5 为条件,筛选具有组间差异的成分。通过火山图可视化结果(图 4)表明,与对照组相比,低剂量组包含上调成分 13 个和下调成分 23 个,中剂量组包含上调成分 19 个和下调成分 25 个,高剂量组包含上调的成分 12 个和下调成分 31 个。显著性差异原型成分中黄酮类和生物碱类化合物数量最多,其中以芹菜素、川陈皮素(5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮)、磷酸乙醇胺、2,4-二羟基喹啉等为主的部分化合物均在各组的差异原型成分中频繁出现,这 2 类化合物差异较大,可见黄酮类和生物碱类成分是肺筋草在体内发挥疗效的主要成分。

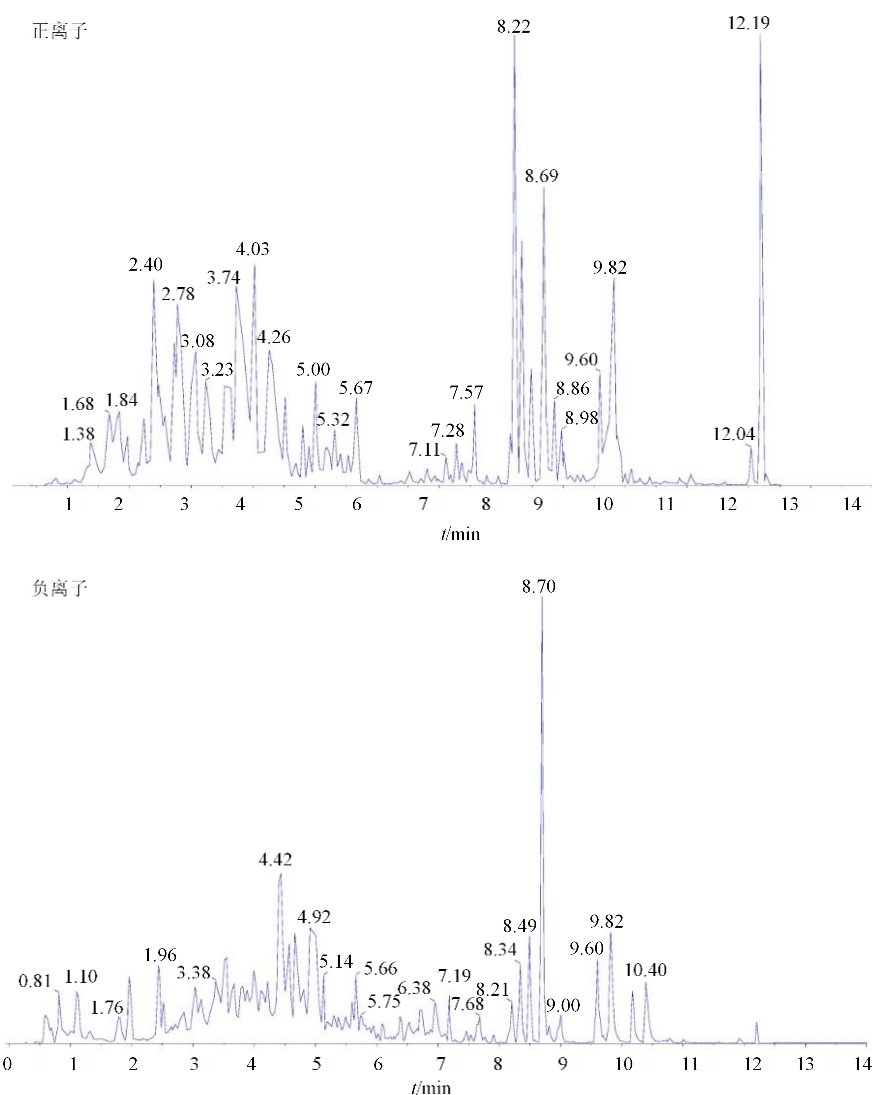


图 1 肺筋草含药血清总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram of serum containing *A. spicata* extract

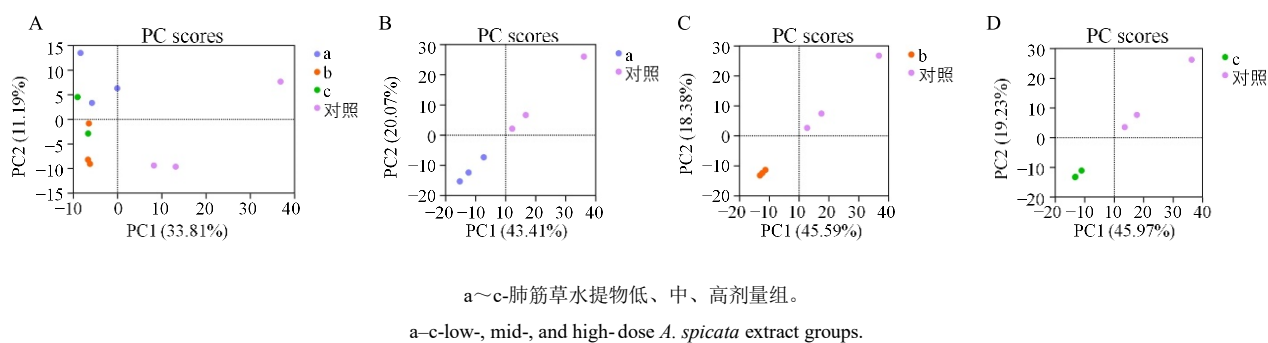
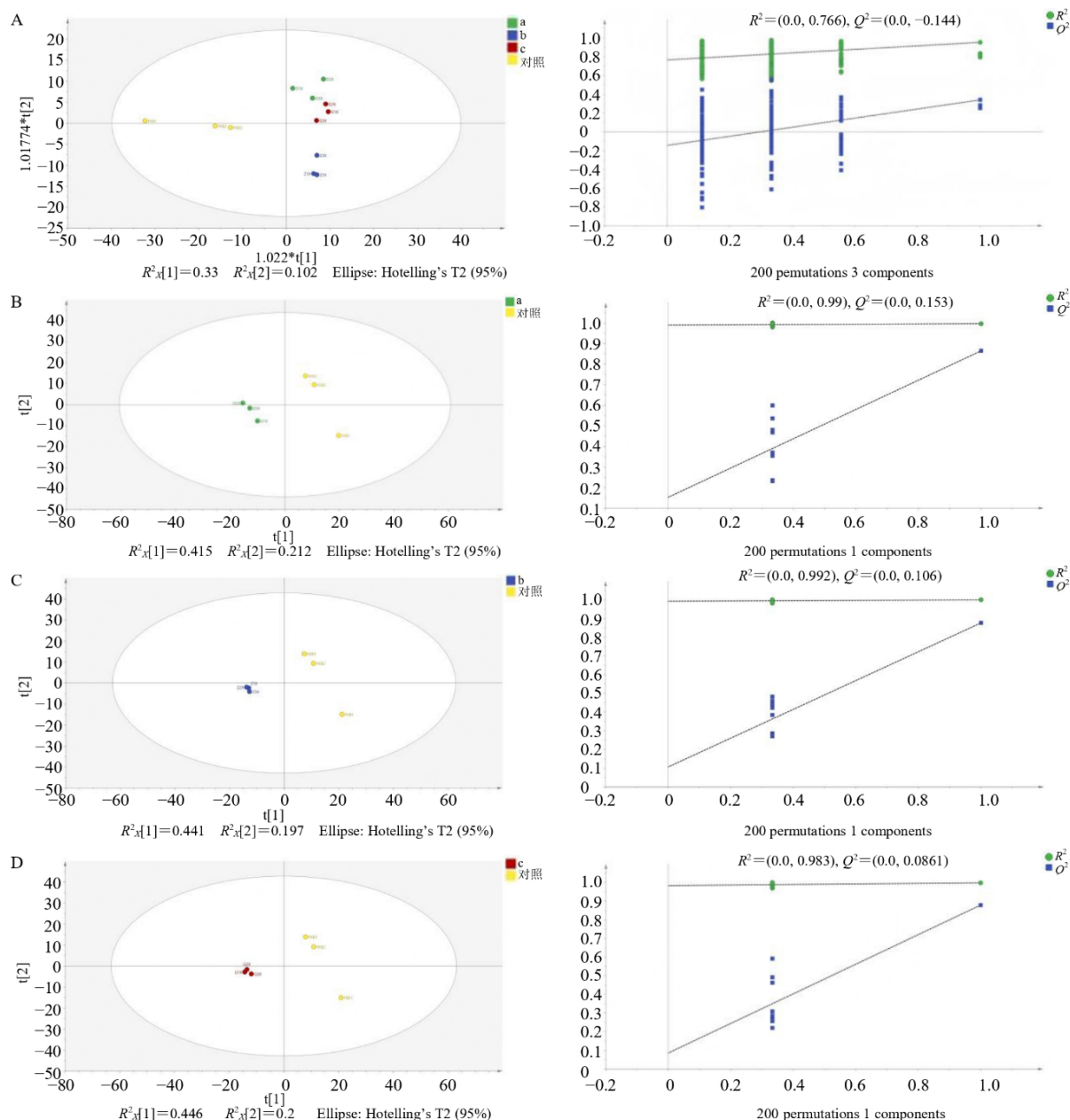


图 2 各组大鼠血清轮廓的 PCA 得分

Fig. 2 PCA scores of serum profiles of rats in each group



A-肺筋草水提取物低剂量组 vs 肺筋草水提取物中剂量组 vs 肺筋草水提取物高剂量组 vs 对照组; B-肺筋草水提取物低剂量组 vs 对照组; C-肺筋草水提取物中剂量组 vs 对照组; D-肺筋草水提取物高剂量组 vs 对照组; a~c-肺筋草水提取物低、中、高剂量组。

A-low dosage *A. spicata* extract group vs medium dosage *A. spicata* extract group vs high dosage *A. spicata* extract group vs control group; B-low dosage *A. spicata* extract group vs control group; C-medium dosage *A. spicata* extract group vs control group; D-high dosage *A. spicata* extract group vs control group; a~c-low, medium, high dosages *A. spicata* extract groups.

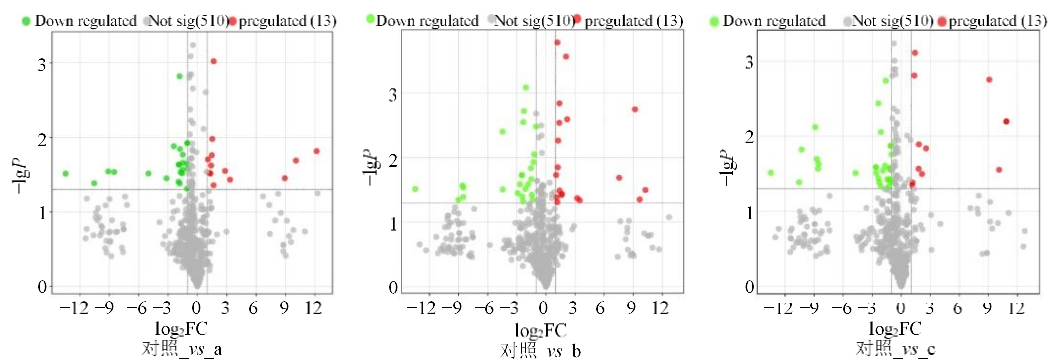
图 3 各组大鼠血清轮廓的 OPLS-DA 及相关模型验证

Fig. 3 OPLS-DA and related model validation plots of serum profiles of rats in each group

3.1.4 指标性成分筛选

在已筛选的原型差异化合物的基础上, 根据 $VIP > 1.4$ 筛选指标性成分 (黄酮、生物碱类成分见表 1), 在对照 vs 肺筋草水提取物低剂量组中共得到 22 个指标性成分, 在对照 vs 肺筋草水提取物中剂

组中共得到 30 个指标性成分, 在对照 vs 肺筋草水提取物高剂量组中共得到 9 个指标性成分, 这些成分大多为黄酮和生物碱类化合物。去除重复出现的化合物, 共得到 42 个指标性成分 (7 个成分未在数据库中检索到, 剔除, 剩余 35 个成分进行网络药理学



a~c-肺筋草水提物低、中、高剂量组。
a-c-low, medium, high dosages *A. spicata* extract groups.

图 4 各组大鼠血清火山图

Fig. 4 Serum volcano plots for each group of rats

表 1 肺筋草入血原型指标成分统计 (黄酮、生物碱部分)

Table 1 Compositional statistics of prototype indexes of *A. spicata* in blood (flavonoids and alkaloids part)

组别	化合物	分子式	电离模型	物质分类	P	FC	VIP
对照 vs 低剂量组	nobiletin(5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone)	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	0.34	1.48
	apigenin; 4',5,7-trihydroxyflavone	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	黄酮	0.04	0.26	1.49
	hesperetin-7-O-rutinoside (hesperidin)	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	[M-H] ⁻	黄酮	0.00	0.28	1.55
	tricin-7-O-(2"-O-glucosyl)glucoside	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₇	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	0.00	1.59
	apigenin-7-O-glucuronide	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	0.00	1.59
	limocitrin-3-O-galactoside	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₃	[M+H] ⁺	黄酮	0.04	0.00	1.59
	2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-acetic acid	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.01	2.88	1.56
	N-(4-oxopentyl)-acetamide	C ₇ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.02	2.64	1.53
	echinopsine	C ₁₀ H ₉ NO	[M+H] ⁺	生物碱	0.02	0.48	1.43
	1-aminopropan-2-ol	C ₃ H ₉ NO	[M+H] ⁺	生物碱	0.03	7.09	1.57
	N-hydroxytryptamine	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	[M+H] ⁺	生物碱	0.01	0.49	1.42
	serotonin	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O	[M+H] ⁺	生物碱	0.01	0.49	1.42
	O-phosphorylethanolamine	C ₂ H ₈ NO ₄ P	[M-H] ⁻	生物碱	0.03	0.03	1.58
	5-hydroxy-2-pyrrolidinone	C ₄ H ₇ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	10.08	1.56
	2,4-dihydroxyquinoline	C ₉ H ₇ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	0.11	1.57
	2-oxo-3,4-dihydro-1H-quinoline-3-carboxylic acid	C ₁₀ H ₉ NO ₃	[M+H] ⁺	生物碱	0.03	2.34	1.44
	acacetin-7-O-glucuronide	C ₂₆ H ₂₀ O ₈	[M+H] ⁺	黄酮	0.01	2.39	1.43
对照 vs 中剂量组	3',4',7-trihydroxyflavone	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	黄酮	0.05	0.20	1.44
	hesperetin-7-O-rutinoside (Hesperidin)	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	[M-H] ⁻	黄酮	0.00	0.24	1.45
	5,2'-dihydroxy-7-methoxyflavanone	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	[M-H] ⁻	黄酮	0.00	4.21	1.45
	aromadendrin-7-O-glucoside	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	黄酮	0.05	0.00	1.49
	rhamnetin-3-O-Glucoside	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	1 214.96	1.49
	epiafzelechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₅	[M+H] ⁺	黄酮	0.04	0.00	1.49
	cirsimaritin(4',5-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone)	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	0.00	1.50
	apigenin-7-O-glucuronide	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M+H] ⁺	黄酮	0.03	0.00	1.50
	2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-acetic acid	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	3.14	1.43
	N-(4-oxopentyl)-acetamide	C ₇ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	3.03	1.42
	cadaverine	C ₅ H ₁₄ N ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.03	2.64	1.41
	1-aminopropan-2-ol	C ₃ H ₉ NO	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	9.31	1.47
	O-phosphorylethanolamine	C ₂ H ₈ NO ₄ P	[M-H] ⁻	生物碱	0.03	0.05	1.47
	5-hydroxy-2-pyrrolidinone	C ₄ H ₇ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.05	11.22	1.46
	2,4-dihydroxyquinoline	C ₉ H ₇ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.04	0.13	1.45
	(E)-cinnamamide	C ₉ H ₉ NO	[M+H] ⁺	生物碱	0.00	0.05	1.48
	2-oxo-3,4-dihydro-1H-quinoline-3-carboxylic acid	C ₁₀ H ₉ NO ₃	[M+H] ⁺	生物碱	0.00	2.62	1.43
对照 vs 高剂量组	hesperetin-7-O-rutinoside (Hesperidin)	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	[M-H] ⁻	黄酮	0.00	0.33	1.41
	luteolin-3'-O-glucoside	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	黄酮	0.01	1 846.51	1.42
	kaempferol-3-O-glucoside (Astragalin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	黄酮	0.01	1 846.51	1.42
	(E)-cinnamamide	C ₉ H ₉ NO	[M+H] ⁺	生物碱	0.00	0.19	1.41
	N-(4-oxopentyl)-acetamide	C ₇ H ₁₃ NO ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.00	2.56	1.41
	2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazole-4-acetic acid	C ₅ H ₉ N ₃ O ₂	[M+H] ⁺	生物碱	0.00	2.67	1.42

相关实验), 其中黄酮类 15 个, 酚酸类 10 个, 生物碱类 12 个, 萜类 3 个, 香豆素和木脂素类 1 个, 其他类 1 个。肺筋草的指标性成分大多为黄酮和生物碱类成分, 但各组之间的指标性成分却不同。

3.1.5 指标性成分热图分析

为方便直接观察各组大鼠入血指标性成分的变化规律, 对指标性成分进行热图分析, 结果如图 5 所示, 发现 2-氧-3,4-二氢-1*H*-喹啉-3-羧酸、5-羟基-2-吡咯烷酮在低剂量组中高表达, *DL*-1-氨基-2-丙醇(异丙醇胺)、尸胺在中剂量组中高表达, 木犀草素-3'-*O*-葡萄糖苷、山柰酚-3-*O*-葡萄糖苷(紫云英苷)在高剂量组中高表达。由此可以看出, 指标性成分主要为黄酮类和生物碱类化合物, 说明极有可能是肺筋草中发挥药效的关键成分。因此进一步提取肺筋草总黄酮进行细胞实验。

3.2 网络药理学结果

3.2.1 肺筋草成分靶点筛选以及疾病靶点收集 根据肺筋草入血成分(表 2), 结合 TCMSP 数据库、Pubchem 数据库和 Swiss Target Prediction 数据库, 获取肺筋草成分的作用靶点信息。以“acute lung injury”为关键词在 GeneCards 数据库中搜集 ALI 相关靶点, 利用在线工具 Venny 2.1.0 绘制疾病靶点与肺筋草活性成分靶点 Venn 图。得到二者的交集靶点 117 个, 即肺筋草作用于 ALI 的潜在靶点。见图 6。

3.2.2 构建与分析 PPI 网络图 将交集靶点上传至 STRING 数据库, 获取蛋白相互作用数据并导出, 然后利用 Cytoscape 3.10.0 软件优化 PPI 网络图(图 7), 节点的大小和颜色均按“degree”排列。网络中包含 117 个节点, 880 条边, 平均节点度 15, 平均局部聚类系数 0.532, 期望边数 310。

3.2.3 GO 功能以及 KEGG 通路富集分析 将获得的 117 个交叉作用靶点导入 Metascape 数据库, 得到 GO 功能与 KEGG 通路数据, 得到 1381 个 GO 条目[生物过程(BP)1170 个、细胞成分(CC)78 个、分子功能(MF)133 个], 155 个 KEGG 通路条目。GO 富集分析结果见图 8, 由此可知 BP 方面涉及对异生物刺激的反应、对氧化应激的反应等。CC 方面包括树突树、突触前膜等。MF 包括蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性等。KEGG 结果显示肺筋草抗 ALI 的作用通路主要富集在 IL-17 信号通路、cAMP 信号通路、TNF 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路等。说明肺筋草可能通过以上通路直接或者间接起到抗 ALI 的作用(图 9)。

3.2.4 构建药物-成分-靶点-通路-疾病网络图 利用 Cytoscape 3.10.0 软件将 35 个活性成分、117 个潜在靶点和 20 条信号通路构建“成分-靶点-通路-疾病”的网络图(图 10)。该网络有 174 个节点及 538 条边, degree 值排名前 5 的化学成分分别为芹菜素、2-*O*-3,4-二氢-1*H*-喹啉-3-羧酸、3',4',7-三羟基黄酮、川陈皮素(5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮)、橙皮素-7-*O*-芸香糖苷(橙皮苷)。排名前 10 的化学成分中, 黄酮类 6 个、酚酸类 1 个、生物碱类 2 个、萜类 1 个。由此预测肺筋草的黄酮类成分在 ALI 相关疾病预防与治疗中起到关键作用。

3.3 分子对接

根据交集靶点的 degree 值选择芹菜素、2-氧-3,4-二氢-1*H*-喹啉-3-羧酸、3',4',7-三羟基黄酮、川陈皮素(5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮)和橙皮素-7-*O*-芸香糖苷(橙皮苷)5 个成分为关键成分以及 5 个核心靶点蛋白分别为 SRC(PDB ID: 7ng7)、STAT3(PDB ID: 6njs)、PTGS2(PDB ID: 5f19)、EGFR(PDB ID: 8a27)、ESR1(PDB ID: 7ujc), 对关键成分与核心靶点蛋白进行分子对接。根据表 3 所示, 大部分关键成分与核心靶点蛋白的对接体系具有较好的稳定性, 少部分稳定性较弱一些。结合能越小说明成分与靶点越容易结合, 关键成分与核心靶点结合紧密, 具有较高的药效活性。分子对接构象见图 11。

3.4 细胞实验结果

3.4.1 细胞活力检测 实验数据表明, 肺筋草总黄酮提取物在 12.5~100.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 质量浓度区间内对细胞活性无明显影响(图 12)。与对照组相比, 该质量浓度范围内的细胞存活率均维持在 80%以上, 证实其具有较好的生物相容性。当提取物质量浓度升至 200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 细胞存活率显著降低至 43% ($P<0.01$), 显示出明显的细胞毒性作用。为保证实验的可靠性, 后续研究选择 12.5~100.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 作为安全有效的质量浓度范围进行深入探讨。

3.4.2 NO 释放量检测 根据前期实验验证肺筋草总黄酮提取物的细胞毒性, 结合相关文献确定浓度范围^[14]。采用 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 刺激 RAW264.7 细胞 24 h 后, 模型组细胞上清液中 NO 水平较对照组显著升高 ($P<0.01$), 证实炎症模型建立成功。在药物干预实验中, 各剂量组(12.5~50.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的肺筋草总黄酮提取物均能显著抑制 LPS 诱导的 NO 过量分泌 ($P<0.05$ 、0.01)。说明肺筋草总黄酮成分可能通过调控炎症介质的释放发挥抗炎作用。见图 13。

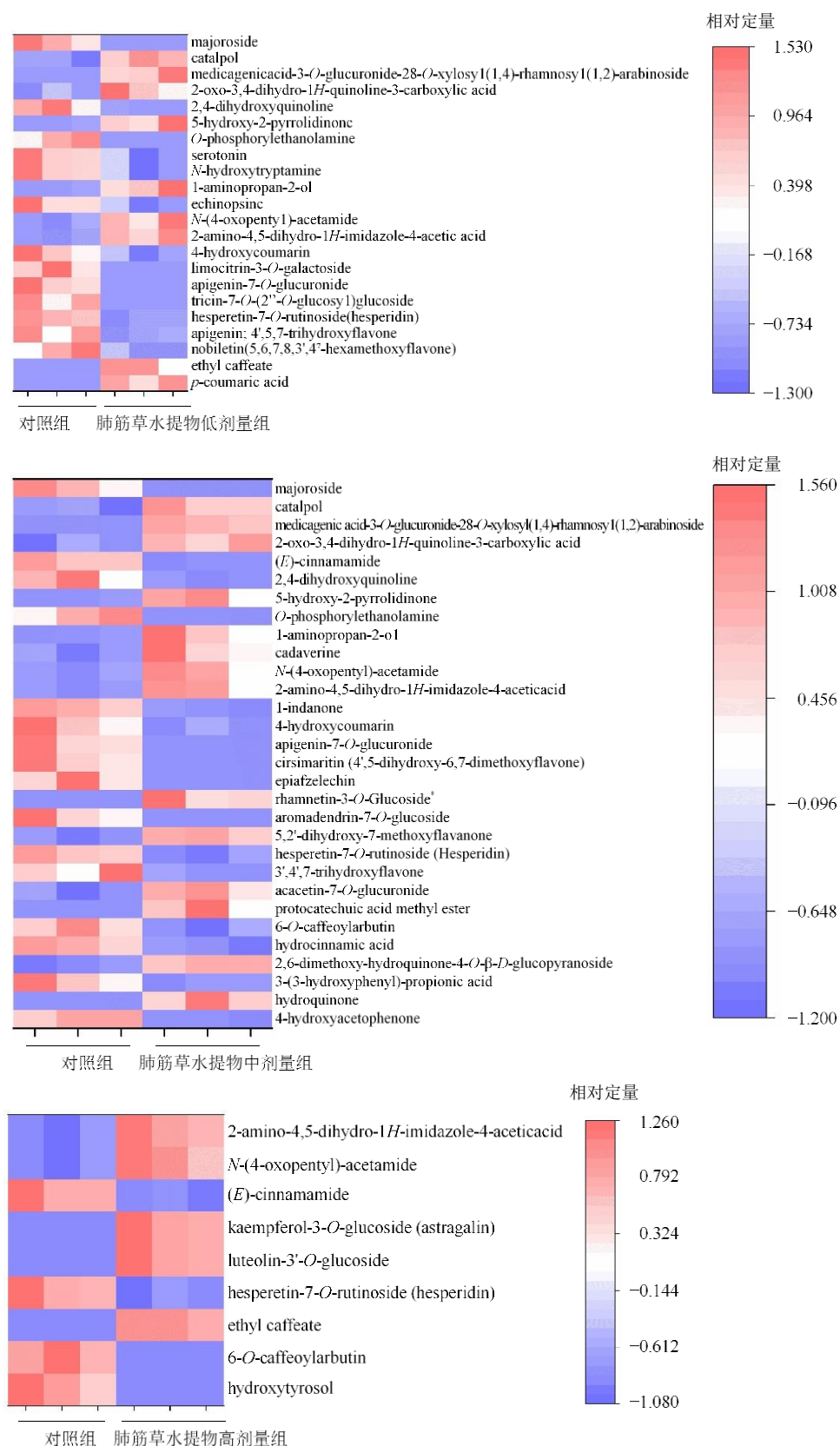


图 5 肺筋草入血原型指标性成分热图分析

Fig. 5 Heatmap analysis of prototype indicator components of *A. spicata* in blood

表 2 肺筋草化学成分

Table 2 *A. spicata* chemical composition

编号	化合物	编号	化合物
FJC1	3-(3-羟基苯基)丙酸	FJC19	山柰酚-3- <i>O</i> -葡萄糖苷（紫云英苷）
FJC2	4-羟基苯乙酮	FJC20	木犀草素-3'- <i>O</i> -葡萄糖苷
FJC3	6- <i>O</i> -咖啡酰熊果苷	FJC21	川陈皮素（5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮）
FJC4	咖啡酸乙酯	FJC22	鼠李素-3- <i>O</i> -葡萄糖苷
FJC5	氢化肉桂酸	FJC23	1-茛酮
FJC6	对苯二酚	FJC24	4-羟基香豆素
FJC7	羟基酪醇	FJC25	<i>DL</i> -1-氨基-2-丙醇；异丙醇胺
FJC8	对香豆酸	FJC26	2,4-二羟基喹啉
FJC9	原儿茶酸甲酯	FJC27	2-氨基-4,5-二氢-1 <i>H</i> -咪唑-4-乙酸
FJC10	3',4',7-三羟基黄酮	FJC28	2-氧-3,4-二氢-1 <i>H</i> -喹啉-3-羧酸
FJC11	5,2'-二羟基-7-甲氧基黄酮酮	FJC29	尸胺
FJC12	金合欢素-7- <i>O</i> -葡萄糖醛酸苷	FJC30	1-甲基-4（1 <i>H</i> ）-喹诺酮
FJC13	芹菜素	FJC31	<i>N</i> -(4-氧代戊基)-乙酰胺
FJC14	芹菜素-7- <i>O</i> -葡萄糖醛酸苷	FJC32	磷酸乙醇胺
FJC15	香橙素-7- <i>O</i> -葡萄糖苷	FJC33	5-羟色胺
FJC16	蒽黄素（4',5-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮）	FJC34	梓醇
FJC17	表阿夫儿茶精	FJC35	珠子参苷（大车前草苷）
FJC18	橙皮素-7- <i>O</i> -芸香糖苷（橙皮苷）		

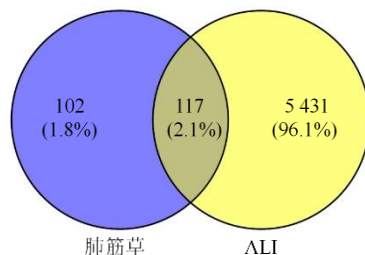


图 6 肺筋草-ALI 交集基因韦恩图

Fig. 6 Venn map of intersection gene of *A. spicata*-ALI

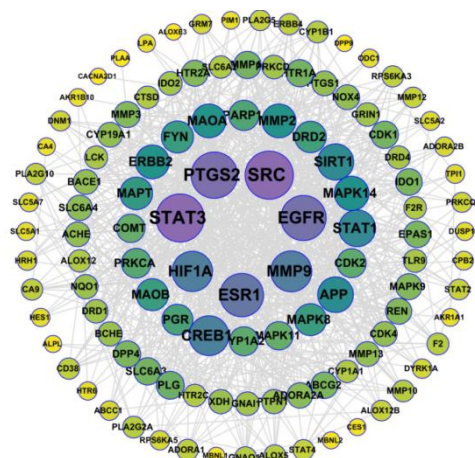


图 7 PPI 网络

Fig. 7 PPI network

3.4.3 ELISA 检测 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平 由图 14 可知,与对照组相比,模型组细胞 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平明显升高,存在显著性差异 ($P < 0.01$)。与模型组相比,对于炎症因子 IL-1 β ,地塞米松组和肺筋草总黄酮组 (25、50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 表达水平明显降低,具有显著性差异 ($P < 0.01$) ;对于炎症因子 IL-6,阳性组和各剂量肺筋草总黄酮组表达水平明显降低,均具有显著性差异 ($P < 0.01$) ;对于炎症因子 TNF- α ,地塞米松组和肺筋草总黄酮组表达水平明显降低,具有显著性差异 ($P < 0.01$)。说明肺筋草总黄酮对 RAW264.巨噬细胞的炎症反应具有一定的抑制作用。

4 讨论

ALI 作为临床常见的危重症,其病理特征主要表现为肺泡-毛细血管屏障功能受损。该病症通常由多种致病因素诱发,引起肺泡上皮细胞和血管内皮细胞的结构完整性破坏,继而导致肺间质和肺泡腔内液体异常积聚,最终发展为以顽固性低氧血症为特征的呼吸衰竭综合征^[15]。在临床治疗方面,目前主要采用阶梯式呼吸支持策略,包括常规氧疗、无创正压通气以及必要时实施气管插管机械通气等干预措施。但时至今日,ALI 仍未有适宜的特效药^[16]。肺筋草已被证实对 ALI 有预防效果,本实验通过

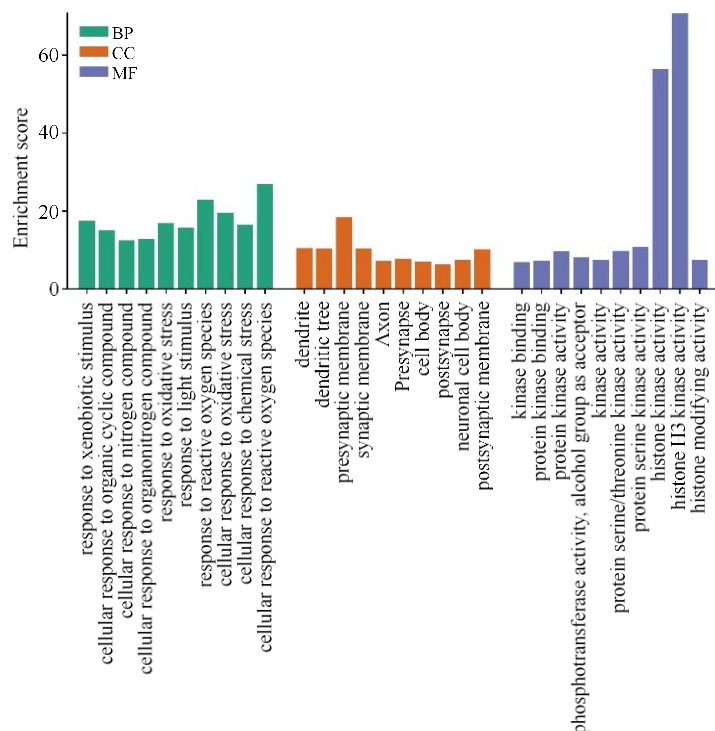


图 8 GO 功能富集

Fig. 8 GO function enrichment

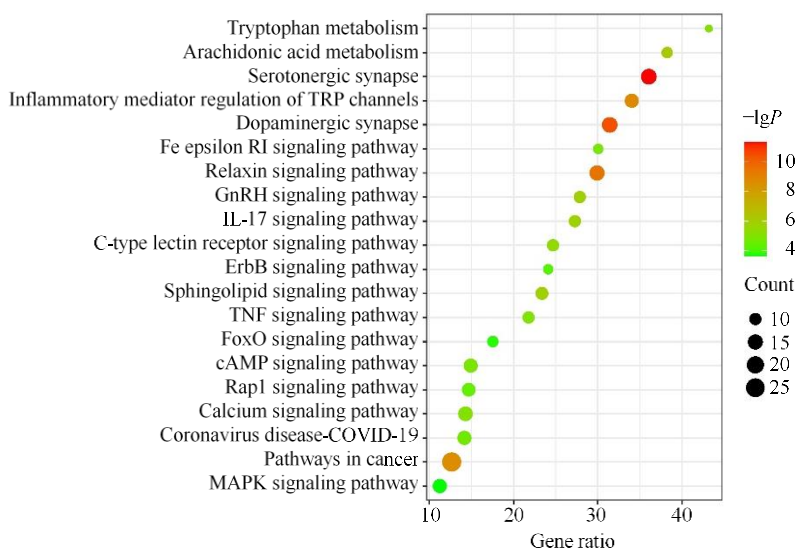


图 9 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 9 Bubble diagram for KEGG enrichment analysis

UPLC-MS/MS 技术对肺筋草防治 ALI 的物质基础进行分析鉴定, 为肺筋草质量控制和物质基础研究提供理论依据。

对预防给药肺筋草的大鼠进行 ALI 造模成功后, 通过对其血清使用 UPLC-MS/MS 技术进行入血成分分析, 推测黄酮类和生物碱类化合物极有可能

是肺筋草中发挥药效的关键成分。如黄酮类化合物中的芦丁具有抗炎、抗病毒、调脂等作用^[17], 芹菜素具有抗癌、抗病毒、抑制炎症、抗氧化以及抗细胞凋亡的作用^[18]。化合物中的血清素在调节情绪、对抗抑郁方面表现出色^[19]。这些丰富的药理作用与肺筋草的功效紧密相连, 揭示了其药效机制的复杂性。

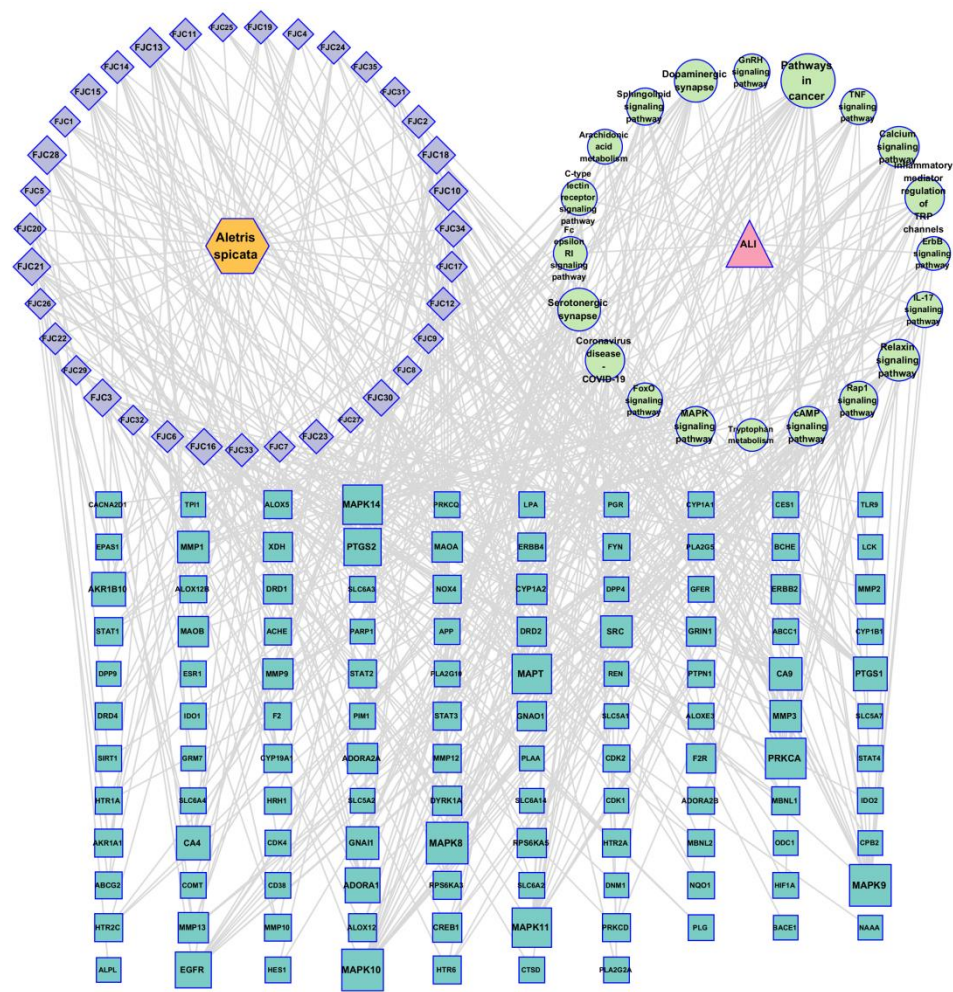


图 10 药物-成分-靶点-通路-疾病网络图

Fig. 10 Drug-component-target-pathway-disease network map

表 3 分子对接结果

Table 3 Molecular docking results

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)				
	SRC	STAT3	PTGS2	EGFR	ESR1
芹菜素	-26.02	-20.91	-25.14	-27.32	-23.63
2-氧-3,4-二氢-1 <i>H</i> -喹啉-3-羧酸	-23.00	-19.32	-20.78	-22.75	-25.81
3',4',7-三羟基黄酮	-23.76	-19.27	-27.86	-24.93	-24.34
川陈皮素 (5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮)	-21.33	-20.15	-23.97	-23.21	-25.10
橙皮素-7- <i>O</i> -芸香糖苷 (橙皮苷)	-20.78	-18.02	-17.51	-21.41	-18.27

利用网络药理学方法对肺筋草在ALI中活性成分和作用靶点进行分析,结果显示:通过血清药物化学分析鉴定出35个入血活性成分,与ALI相关靶点数据库比对获得117个共同作用靶标。蛋白质

互作网络分析识别出SRC、STAT3和PTGS2等核心靶蛋白。功能富集分析揭示这些靶点显著富集于IL-17、cAMP、TNF、COVID-19及MAPK等信号通路,这些通路主要参与调控炎症反应、程序性细

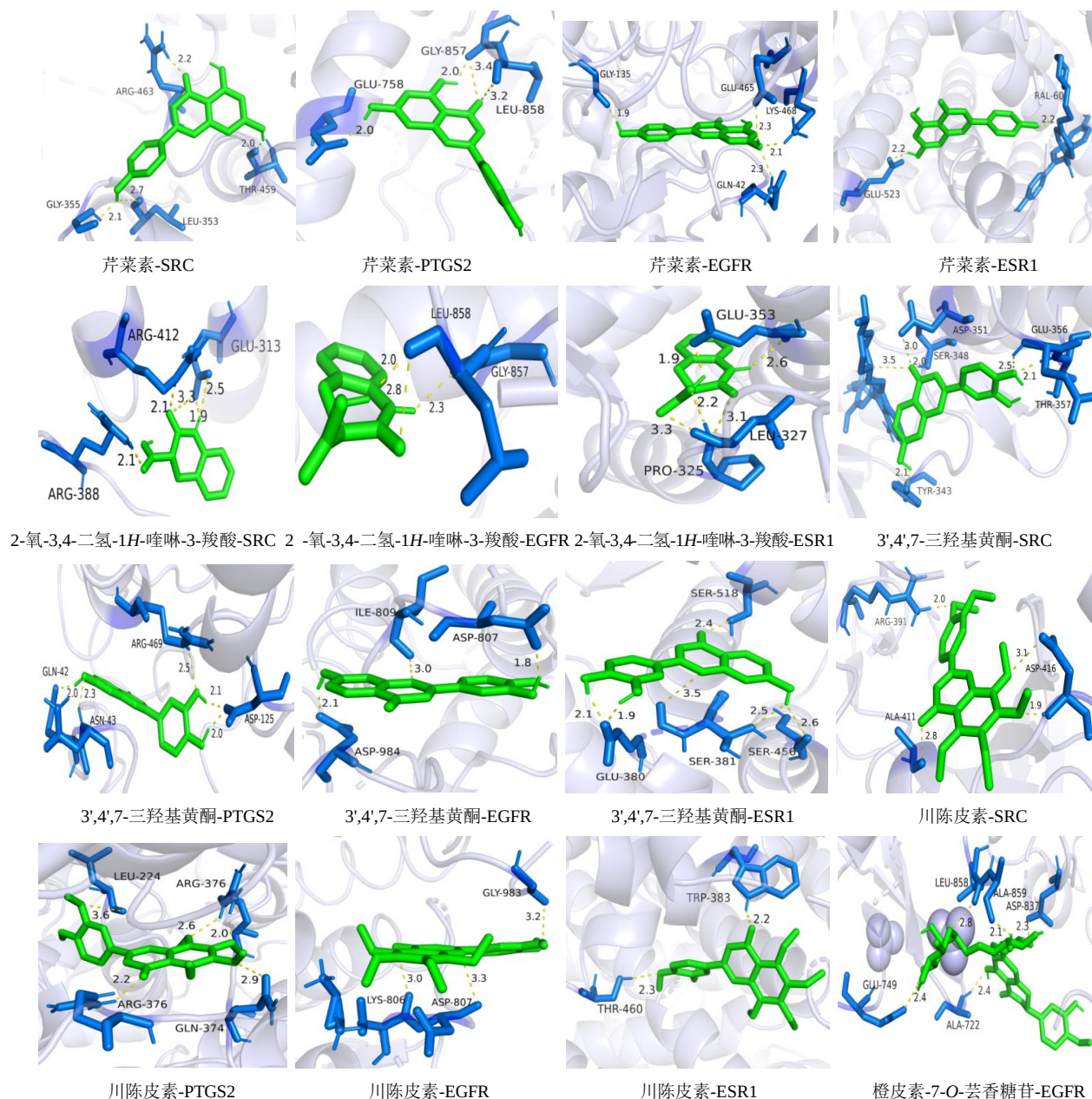
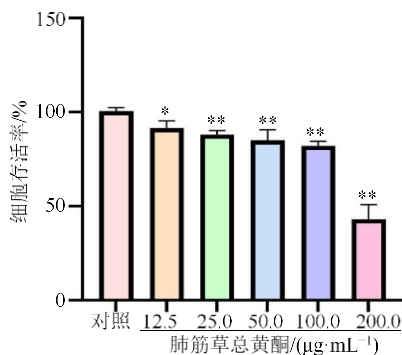


图 11 关键成分与核心靶点蛋白的分子对接

Fig. 11 Molecular docking of key components to core target proteins

胞死亡及细胞增殖等生物学过程。通过构建多维度网络关系图("药物-成分-靶点-通路-疾病"), 筛选出 10 个关键活性成分, 其化学类型分布为: 黄酮类(6 个)、酚酸类(1 个)、生物碱类(2 个)和萜类(1 个)。黄酮类化合物在数量和作用强度上均表现出显著优势, 提示其可能是肺筋草防治 ALI 的主要药效物质基础。但网络药理学在预测中药靶点方面的准确性存在一定局限性, 主要原因在于其高度依赖现有文献和数据库的质量及完整性。这些数据可能存在偏差、不全面或更新滞后的问题, 从而

影响预测结果的可靠性。为提高研究结果的可信度, 采用分子对接实验进行验证, 其为衡量靶蛋白与药物分子之间相互作用强度和稳定性的主要因素, 发现大部分关键成分与核心靶点蛋白的对接体系具有较好的稳定性, 少部分稳定性较弱一些。芹菜素、3',4',7-三羟基黄酮的结合能较低, 结合能越小说明成分与靶点越容易结合, 关键成分与核心靶点结合紧密, 具有较高的药效活性^[20]。进一步证实黄酮类化合物可能为肺筋草中发挥药效的关键成分。基于网络药理学预测结果, 开展体外实验验证肺筋

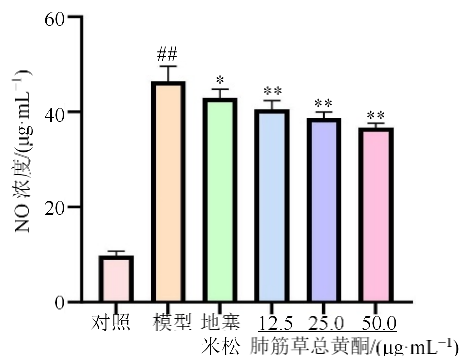


与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.

图 12 肺筋草总黄酮提取物对 RAW264.7 细胞活性的影响 ($\bar{X} \pm s$, $n=5$)

Fig. 12 Effect of total flavonoid extracts of *A. spicata* on activity of RAW264.7 cells ($\bar{X} \pm s$, $n=5$)

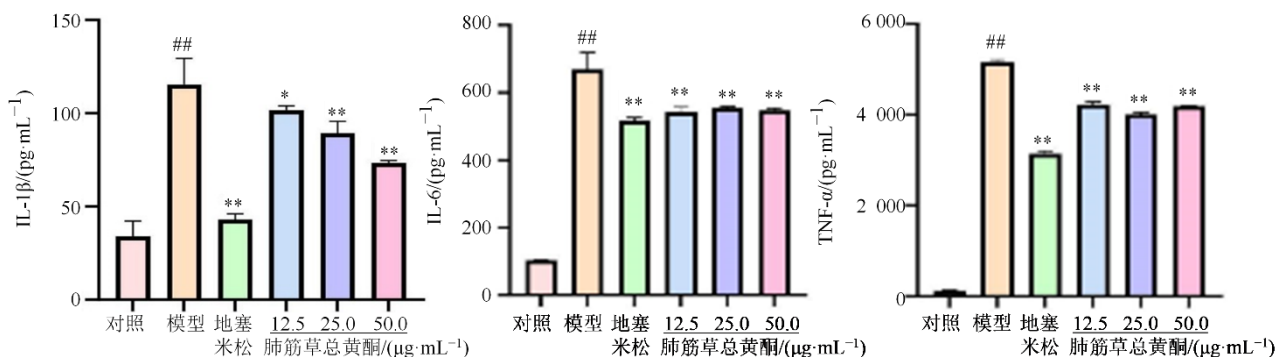


与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 13 肺筋草总黄酮提取物对 RAW264.7 细胞 NO 释放量的影响 ($\bar{X} \pm s$, $n=5$)

Fig. 13 Effect of total flavonoid extracts of *A. spicata* on NO release from RAW264.7 cells ($\bar{X} \pm s$, $n=5$)



与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 14 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达水平 ($\bar{X} \pm s$, $n=3$)

Fig. 14 Expression levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α ($\bar{X} \pm s$, $n=3$)

草黄酮类成分的抗炎作用。通过前期细胞毒性评估及文献调研,确定 $12.5 \sim 50.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 为安全有效的实验浓度范围。实验结果显示,与 LPS 诱导的炎症模型组相比,各剂量肺筋草总黄酮干预组均能显著抑制 NO 的过量生成 ($P < 0.05$),且呈现明显的剂量-效应关系。此外,ELISA 检测证实,药物处理组 TNF-α、IL-6 等促炎因子的表达水平较模型组显著下调 ($P < 0.01$)。这些发现不仅证实了肺筋草黄酮类成分可通过多靶点调控巨噬细胞炎症反应,也为后续开展动物实验提供了重要的体外研究依据^[21]。

本研究通过建立 ALI 大鼠模型成功后的血清分析鉴别,探讨其防治 ALI 的有效成分。结合网络药理学和分子对接,分析推断出肺筋草中的黄酮类成分发挥预防 ALI 的效果。通过体外实验验证,肺

筋草总黄酮能有效抑制炎症反应的情况。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李蓉蓉,赵冰,陈丹丹,等. 中医药通过“肠-肺轴”治疗急性肺损伤的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3305-3315.
Li R R, Zhao B, Chen D D, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in treatment of acute lung injury via gut-lung axis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(9): 3305-3315.
- [2] Sun X X, Xiang H X, Liu Z, et al. Jingfang Granules alleviates bleomycin-induced acute lung injury through regulating PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116946.
- [3] Hsieh P C, Wu Y K, Yang M C, et al. Deciphering the role

- of damage-associated molecular patterns and inflammatory responses in acute lung injury [J]. Life Sci, 2022, 305: 120782.
- [4] 肖光华, 吴敏, 宓越群. 急性肺损伤中医病机及治法探讨 [J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 80-82.
Xiao G H, Wu M, Mi Y Q. Elaborations on Chinese medical pathogenesis and therapeutic methods of acute lung injury [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2008, 42(10): 80-82.
- [5] 彭连共, 蔡颖莲. 简述福建几种常见中药代用品 [J]. 海峡药学, 2013, 25(8): 47-49.
Peng L G, Cai Y L. Brief introduction of several common traditional Chinese medicine substitutes in Fujian [J]. Strait Pharm J, 2013, 25(8): 47-49.
- [6] 何维维, 吕享, 谢军丽, 等. 黔产民族药肺筋草的化学成分预试验研究 [J]. 广东化工, 2021, 48(13): 63-64, 54.
He W W, Lv X, Xie J L, et al. Preliminary study on chemical components of the *Aletris spicata* (Thunb.) Franch [J]. Guangdong Chem Ind, 2021, 48(13): 63-64, 54.
- [7] 汤宗孝, 刘洪先. 川西北草地野生中药材植物资源名录(VIII) [J]. 草业与畜牧, 2012(8): 28-29.
Tang Z X, Liu H X. List of wild Chinese herbal medicine plant resources in northwest Sichuan grassland (VIII) [J]. Prataculture Anim Husb, 2012(8): 28-29.
- [8] 邓剑英. 苗药联合左金丸治疗胃食管反流性咳嗽随机对照临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(17): 11-12.
Deng J Y. Miao medicine combined Zuojin Pill treatment of gastroesophageal reflux induced cough randomized control clinical observation [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2012, 26(17): 11-12.
- [9] 葛正行, 谭韬. 止咳化痰苗药对 COPD 患者血清 IL-8 和 TNF- α 水平干扰的临床观察 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2005, 14(5): 274-277, 310.
Ge Z X, Tan T. Clinical survey of antitussive and Phlegm resolving Miao medicinal herbs for IL-8 and TNF- α serum level in patients with COPD [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2005, 14(5): 274-277, 310.
- [10] 熊梦周. 用“六味百咳饮”治疗百日咳的体会 [J]. 广西中医药, 1982, 5(1): 20-21.
Xiong M Z. Experience of treating pertussis with “Liuweibaike Drink” [J]. Guangxi J Tradit Chin Med, 1982, 5(1): 20-21.
- [11] 李永平, 周巍, 张翔. 杏贝咳喘合剂治疗慢性支气管炎(痰热郁肺型)临床疗效观察 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(12): 161.
Li Y P, Zhou W, Zhang X. Clinical observation of Xingbei Kechuan Mixture in treating chronic bronchitis (phlegm-heat stagnation in lung) [J]. China Health Ind, 2012, 9(12): 161.
- [12] 刘畅, 刘雄伟, 李嘉欣, 等. 基于 16S rRNA 基因测序研究金银花和山银花对急性肺损伤大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(2): 130-137.
Liu C, Liu X W, Li J X, et al. Effect of *Lonicera japonica* Thunb and *Lonicera hypoglauca* on gut microbiota in rats with acute lung injury based on 16S rRNA gene sequencing [J]. Chin J Microecol, 2021, 33(2): 130-137.
- [13] 张紫玉, 刘畅, 杨小英, 等. 苗药肺筋草调控 NF- κ B/JAK 途径改善大鼠急性肺损伤的作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(11): 2548-2558.
Zhang Z Y, Liu C, Yang X Y, et al. Study on mechanism of Miao medicine *Aletris spicata* regulating NF- κ B/JAK pathway to improve acute lung injury in rats [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(11): 2548-2558.
- [14] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [15] 杨菁, 刘顶鼎, 陈滕, 等. 粉条儿菜总黄酮提取工艺优化及抗氧化、抗炎活性分析 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(2): 192-200.
Yang J, Liu D D, Chen T, et al. Extraction process optimization and antioxidant, anti-inflammatory activity of total flavonoids from *Aletris spicata* (thunb.) franch [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(2): 192-200.
- [16] Rubenfeld G D, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1685-1693.
- [17] 汪建新. 急性肺损伤发病机理及治疗研究进展 [J]. 国外医学(生理、病理科学与临床分册), 1996, 16(2): 114-116.
Wang J X. Research progress on pathogenesis and treatment of acute lung injury [J]. J Clin Pathol Res, 1996, 16(2): 114-116.
- [18] 郭呈金. 研究中药槐花的药理作用及炮制 [J]. 智慧健康, 2018, 4(1): 153-154.
Guo C J. Study on the pharmacological action and preparation of Chinese herb *Sophora Japonica* [J]. Smart

- Healthc, 2018, 4(1): 153-154.
- [19] 高卫良, 付晓丽, 安兆威. 芹菜素通过抗炎性反应和细胞凋亡保护大鼠髓核细胞 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(1): 28-31.
- Gao W L, Fu X L, An Z W. The anti-inflammation and anti-apoptosis effects of apigenin on the nucleus pulposus cells of rats [J]. J Clin Exp Med, 2018, 17(1): 28-31.
- [20] 刘欣安, 贾艺聪, 王立平. 通过神经—内分泌—免疫—代谢网络互作维持的自愈体系理解中医药学原理 [J]. 中国科学基金, 2024, 38(3): 492-500.
- Liu X A, Jia Y C, Wang L P. Understanding the principles of traditional Chinese medicine through the self-healing system maintained by the interaction of neuroendocrine-immune-metabolic networks [J]. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2024, 38(3): 492-500.
- [21] 刘玉玲, 高俊萍, 李宏斌. 基于网络药理学和细胞实验探究姜黄素治疗非小细胞肺癌的机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 416-427.
- Liu Y L, Gao J P, Li H B. Mechanism of curcumin in treatment of non-small cell lung cancer explored by network pharmacology and cell experiments [J]. Drug Evaluation Research, 2025, 48(2): 416-427.
- [22] 英菲雨, 何石燕, 黎理, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学、分子对接技术及实验验证预测瑶药三妹木抗炎作用的质量标志物(Q-Marker) [J]. 药物评价研究, 2025, 48(1): 121-135.
- Ying F Y, He S Y, Li L, et al. UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology, molecular docking techniques and experiment validation to study quality markers of anti-inflammatory effects of Yao medicine *Lespedeza formosa* [J]. Drug Evaluation Research, 2025, 48(1): 121-135.

[责任编辑 齐静雯]