

• Q-Marker 论著 •

基于血清药物化学与网络药理学的卤蕨抗肠道炎症质量标志物研究

秦健峰^{1,2,3}, 林浩琼^{1,2,3#}, 玉千萍^{1,2,3}, 覃钰兰^{1,2,3}, 韦 玮^{1,2,3}, 丁世磊^{1,2,3,4}, 谢金玲^{1,2,3}, 韦金锐^{1,2,3}, 杜正彩^{1,2,3}, 侯小涛^{1,2,3,4}, 邓家刚^{1,2,3*}, 郝二伟^{1,2,3*}

1. 广西中医药大学 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200
2. 广西中医药大学 中药资源循环利用广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530200
3. 广西中医药大学 广西中医湿病方药理论与转化重点实验室, 广西 南宁 530200
4. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200

摘要:目的 基于血清药物化学、网络药理学、分子对接和体外功能验证, 鉴定卤蕨 *Acrostichum aureum* 水提物的入血原型成分, 筛选并体外验证其抗肠道炎症的质量标志物 (quality marker, Q-Marker)。方法 采用 AB SCIEX X500R QTOF 高分辨质谱对卤蕨水提物及大鼠含药血清中的化学成分进行靶向鉴定; 将入血成分用于网络药理学靶点预测和基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析; 通过分子对接评估候选 Q-Marker 与核心靶点的结合模式; 进一步通过 CCK-8 细胞毒性实验和脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 释放实验对代表性入血成分进行体外抗肠道炎症功能验证。结果 从卤蕨水提物中靶向鉴定 61 个化合物, 其中有 36 个原型入血成分。入血成分涵盖 15 种化学类型, 以萜素类倍半萜、醌类为主, 另含黄酮类、二萜类、三萜类等。网络药理学揭示入血成分靶点显著富集于磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 等炎症信号通路; 分子对接确认恩贝酸和槲皮苷对 6 个靶点都表现出较强的亲和力 (≥ -7.0 kcal/mol), 蕨素 B 对 NF- κ B、环氧酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和 PI3K 也表现出较强的亲和力, 金丝桃苷和异槲皮苷对 NF- κ B、COX-2 及 PI3K 同样具有较强的亲和力。体外实验表明 5 个候选化合物均表现出 NO 抑制活性, 其中恩贝酸活性最强。恩贝酸的 NO 抑制率为阳性对照 5-氨基水杨酸的 2.4 倍。基于 Q-Marker “五原则” 与实验证据, 综合评分推荐恩贝酸、蕨素 B、金丝桃苷、槲皮苷、异槲皮苷为当前实验条件下可验证的首选 Q-Marker。结论 构建了基于 “血清药物化学-网络靶点-分子对接-体外验证” 的卤蕨 Q-Marker 发现策略, 为卤蕨药材的质量控制和抗肠道炎症药物开发提供了实验依据。

关键词: 卤蕨; 海洋中药; 质量标志物; 血清药物化学; 网络药理学; 分子对接; 肠道炎症; 恩贝酸; 蕨素 B; 金丝桃苷; 槲皮苷; 异槲皮苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)20-8223-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.20.023

Quality markers of *Acrostichum aureum* against intestinal inflammation based on serum pharmacochemistry and network pharmacology

QIN Jianfeng^{1,2,3}, LIN Haoqiong^{1,2,3}, YU Qianping^{1,2,3}, QIN Yulan^{1,2,3}, WEI Wei^{1,2,3}, DING Shilei^{1,2,3,4}, XIE Jinling^{1,2,3}, WEI Jinrui^{1,2,3}, DU Zhengcai^{1,2,3}, HOU Xiaotao^{1,2,3,4}, DENG Jiagang^{1,2,3}, HAO Erwei^{1,2,3}

1. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

收稿日期: 2026-07-03

基金项目: 广西中药药效研究重点实验室项目 (桂科计字[2005]6 号); 中药资源循环利用广西高校工程研究中心 (桂教科研[2024]10 号); “尖峰” 行动计划 (广西重大专项计划) 项目 (桂科 JF2503980037); 广西海洋中药资源及标准调研 (桂药监科[2023]001 号)

作者简介: 秦健峰 (1990—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药物质基础与质量控制。E-mail: jf_qin@163.com

#共同第一作者: 林浩琼, 男, 硕士研究生。E-mail: 1134800172@qq.com

*通信作者: 邓家刚, 广西终身教授。E-mail: dengjg53@126.com

郝二伟, 男, 博士, 研究员。E-mail: cwhao@163.com

2. Guangxi University Engineering Research Center of Reutilization of Traditional Chinese Medicine Resources, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
3. Guangxi Key Laboratory of TCM Formulas Theory and Transformation for Damp Diseases, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
4. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To identify the prototype blood-entered components of *Acrostichum aureum* water extract, screen and validate its anti-intestinal inflammatory quality markers (Q-Markers) *in vitro* through serum pharmacochimistry, network pharmacology, molecular docking and functional validation *in vitro*. **Methods** The chemical constituents in *A. aureum* water extract and rat medicated serum were targeted identified using AB SCIEX X500R QTOF high-resolution mass spectrometer. The absorbed components were employed for network pharmacology target prediction and gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Molecular docking was used to evaluate the binding modes of candidate Q-markers with core targets. Further, representative blood-entered components were validated for *in vitro* anti-intestinal inflammation activity through CCK-8 cytotoxicity assays and lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophage nitric oxide (NO) release experiments. **Results** A total of 61 compounds were targeted identified in *A. aureum* water extract, including 36 prototype blood-entered components. The blood-entered constituents encompassed 15 chemical types, mainly pterisin-type sesquiterpenoids and quinones, along with flavonoids, diterpenoids, triterpenoids, etc. Network pharmacology revealed that the targets of blood-absorbed components were significantly enriched in inflammatory signaling pathways including phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), nuclear factor- κ B (NF- κ B), tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-17 (IL-17). Molecular docking confirmed that embelin and quercitrin exhibited strong binding affinity (≥ -7.0 kcal/mol) toward all six targets. Pterisin B also showed strong affinity for NF- κ B, cyclooxygenase-2 (COX-2) and PI3K, while hyperoside and isoquercitrin similarly displayed strong affinity for NF- κ B, COX-2 and PI3K. *In vitro* experiments demonstrated that all five candidate compounds exhibited NO inhibitory activity, with embelin showing the most potent effect. The NO inhibition rate of embelin was 2.4 times that of 5-aminosalicylic acid positive control. Based on the “five principles” of Q-Marker and experimental evidence, the comprehensive scoring recommended embelin, pterisin B, hyperoside, quercitrin and isoquercitrin as the prioritized Q-Markers that can be verified under current experimental conditions. **Conclusion** This study established a Q-Marker discovery strategy for *A. aureum* based on a “serum pharmacochimistry-network target-molecular docking-*in vitro* validation” workflow, providing an experimental basis for the quality control of *A. aureum* and the development of anti-intestinal inflammatory drugs.

Key words: *Acrostichum aureum* L.; marine traditional Chinese medicine; quality marker; serum pharmacochimistry; network pharmacology; molecular docking; intestinal inflammation; embelin; pterisin B; hyperoside; quercitrin; isoquercitrin

卤蕨 *Acrostichum aureum* L. 为卤蕨科卤蕨属多年生蕨类植物^[1], 广泛分布于我国广西、广东、海南、福建等热带亚热带红树林沿海滩涂地区^[2-3], 是典型的海洋药用植物, 属于“海洋中药”资源范畴。作为红树林生态系统中常见的伴生蕨类, 卤蕨长期适应咸淡水交汇的潮间带生境, 其药材具有鲜明的“海药”属性。在我国海南、广东等沿海地区, 卤蕨被用于治疗痢疾、肠炎、咽喉肿痛和创伤感染^[2]; 东南亚传统医药中亦作为收敛剂和抗炎药物使用^[4]。东南亚植物资源数据库记载, 在马来西亚、印度尼西亚和菲律宾等国家, 民间将卤蕨的叶与根茎捣烂或磨碎后外敷, 用于治疗创伤、溃疡和疖痈等感染性疾病。卤蕨被收载于《广西壮族自治区海洋中药材标准》, 其功能与主治为“清热解毒、泻下通便、消肿散结, 用于热病烦渴、痔疮肿痛、大便秘结、痈肿疮毒”, 用法用量为“内服 15~30 g, 外用适

量, 研末调涂”。现代药理学研究表明, 卤蕨提取物具有显著的抗炎、抗氧化、抗菌、降血糖和抗病毒活性^[5-6]。化学成分研究显示其主要含有黄酮类、甾醇类、三萜类、酚酸类及倍半萜类化合物^[2,7-11], 且卤蕨内生真菌 *Rhinocladiella similis* 可产生多种结构新颖的苯醌类次生代谢产物^[12]。

肠道炎症性疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病, 发病机制涉及遗传易感性、肠道微生物失调、黏膜免疫紊乱及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 驱动的炎症信号级联失控^[13-14]。现有药物长期使用存在较多不良反应和耐药性等问题, 促使研究者从天然产物中寻找新型抗肠道炎症先导化合物^[15-17]。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念由刘昌孝院士于 2016 年首次提出^[18], 核心原则为“传递与溯源、特有性、有效性、可测性、复方

配伍环境”^[19]。血清药物化学可阐明中药的体内药效物质基础^[20-21]，网络药理学可从“成分-靶点-通路”多维度揭示作用机制^[22]。二者的整合已成功应用于四妙勇安汤^[23]、地黄饮子^[24]等中药 Q-Marker 筛选。然而，卤蕨的药效物质基础和质量评价研究尚处于起步阶段。前期文献虽报道了几十种化学成分，但具体哪些成分能够经口服进入体循环并发挥药理作用，未见系统研究。本研究以卤蕨水提物为对象，整合血清药物化学、网络药理学、分子对接和体外实验验证，通过“化学鉴定-计算预测-体外验证”的系统研究策略，对卤蕨的候选 Q-Marker 进行体外抗肠道炎症活性验证，为卤蕨药材的质量控制提供了科学依据。

1 材料

1.1 动物与细胞

SPF 级雄性 SD 大鼠，6~8 周龄，体质量 180~220 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，许可证号 SCXK(湘)2021-0002，动物质量合格证号 No.430727261100521145。动物实验经广西中医药大学动物伦理委员会批准(批准号 DW20190418-015)。

RAW264.7 小鼠单核巨噬细胞由广西中药药效研究重点实验室保存。

1.2 药材

卤蕨全草于 2025 年 4 月采自广西壮族自治区钦州市钦南区海虾楼，经广西海洋科学院(广西红树林研究中心)潘良浩副研究员、广西壮族自治区林业科学研究院林建勇高级工程师鉴定为卤蕨科卤蕨属植物卤蕨 *A. aureum* L.，标本(凭证号 GXZYYX-2025-016)存放于广西中医药大学广西中药药效研究重点实验室。

1.3 药品与试剂

α -MEM 培养基(批号 8120540)、胎牛血清(批号 A3205220CP)购自美国 Gibco 公司；脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, 批号 3550331029)购自美国 Sigma 公司；CCK-8 试剂盒(批号 20260510)购自武汉贝茵莱生物科技有限公司；Griess 试剂(批号 A357250721)购自上海碧云天生物技术股份有限公司；5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA, 批号 S30083)及对照品恩贝酸(批号 D14VT71)、金丝桃苷(批号 23090403)、异槲皮苷(批号 23030117)、槲皮苷(批号 23179512)、蕨素 B(批号 18474419)购自上海源叶生物科技有限公司，以上对照品质量分数 $\geq 98\%$ 。

1.4 仪器

ExionLC AD 型超高压液相色谱仪、X500 QTOF 型质谱仪(美国 AB SCIEX 公司)；TGL-16M 型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)；CPA225D 型万分之一天平(德国赛多利斯科学仪器北京公司)；SpectraMax iD3 型多功能酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]；uPK-II-60L 型超纯水仪(四川优普超纯科技有限公司)；1374 型生物安全柜、HERAce11 160i 型二氧化碳培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 卤蕨水提物的制备

取干燥卤蕨全草 500 g，粉碎，加 10 倍量蒸馏水，加热回流提取 2 次，每次 1.5 h，合并滤液，减压浓缩，冷冻干燥得卤蕨水提物干粉。

2.2 含药血清样品的制备与处理

为满足高分辨质谱入血成分定性检测需求，参考血清药物化学研究策略，采用较高给药剂量(10 g 生药/kg)提升体内成分暴露，保证痕量入血成分可被检出。取 SD 大鼠 6 只，适应性饲养 3 d 后按 20 mL/kg ig 卤蕨水提物溶液(溶液质量浓度为 0.5 g/mL)。分别于给药后 30、60、90 min 眼眶取血，3 000 r/min 离心 15 min，分离血清。合并 3 个时间点的血清，取混合血清 200 μ L，加入甲醇 800 μ L 沉淀蛋白，涡旋 3 min，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，氮气吹干，加入 100 μ L 甲醇复溶，0.22 μ m 滤膜滤过后进样。

2.3 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

2.3.1 色谱条件 SCIEX ExionLC AD 超高压液相色谱仪，Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m)，柱温 40 $^{\circ}$ C。流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)，梯度洗脱：0~20 min，5%~95% B；20~23 min，95% B；23~25 min，95%~5% B。体积流量 0.4 mL/min，进样量 3 μ L。

2.3.2 质谱条件 SCIEX X500 QTOF 质谱仪，TurboIonSpray 电喷雾离子化离子源(electrospray ionization source, ESI)，正、负离子模式扫描；喷雾电压正离子模式下 5 500 V，负离子模式下-4 500 V；离子源温度 500 $^{\circ}$ C；气帘气压力 35 psi(1 psi=6.895 kPa)；雾化气和辅助气压力均为 55 psi；TOF MS 全扫描范围 m/z 100~1 500。采用 SCIEX OS 3.4 软件对原始数据进行峰提取和对齐。

2.4 入血成分鉴定

从 DNP 数据库(<https://dnp.chemnetbase.com/>)

检索卤蕨及同属红树植物获得化学成分 46 个, 检索文献获得卤蕨化学成分 50 个, 从 SCIEX 公司中药标准品数据库获得化学成分 100 个。三者合并去重后共获得 112 个卤蕨专属化学成分, 所有分子式和精确相对分子质量均经 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 核对。以卤蕨水提物样品为参照, 对含药血清中检测到的色谱峰进行保留时间 (± 0.5 min) 和精确质量误差 ($< 5 \times 10^{-6}$) 的双重匹配。入血成分的判定标准: 化合物在水提物和含药血清中均有明确的色谱峰检出, 且经空白血清扣除后, 空白样品中无对应保留时间的色谱峰; 空白血清样本均与含药血清样本同批进样, 用于背景扣除与内源性干扰排除。

2.5 网络药理学分析

将 36 个入血成分的 SMILES 结构输入 Swiss TargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>)^[25]和 SuperPred (<https://prediction.charite.de/index.php>)^[26], 取每个化合物预测得分前 20 的蛋白靶点, 合并去重。以 “inflammatory bowel disease” “colitis” “ulcerative colitis” “crohn disease” 为关键词, 在 Open Targets (<https://platform.opentargets.org/>)^[27]数据库检索结肠炎相关靶点, 每个关键词取评分前 400 个结果, 合并去重。取化合物靶点与疾病靶点的交集, 导入 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络 (置信度 > 0.7), 采用 Cytoscape 3.9 软件进行网络拓扑分析和核心靶点筛选。使用 g:Profiler 对核心靶点进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 ($P < 0.05$, Benjamini-Hochberg 校正)。

2.6 分子对接验证

从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载核心靶点晶体结构: 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) (PDB:4JPS, 选取 p110 α 催化亚基 PIK3CA)、NF- κ B p65 (1RAM)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) (5F1A)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) (2AZ5)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) (6NJS) 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) (3FXI)。采用 RDKit 构建化合物三维结构, 并基于 MMFF94 力场开展能量最小化优化。采用 AutoDock Vina 1.2.7 软件进行分子对接, 对接盒子覆盖靶蛋白

活性位点, 结合能 ≤ -7.0 kcal/mol (1 kcal/mol = 4.182 kJ/mol) 视为有较强结合^[28-30]。采用 PyMOL 和 LigPlus 进行对接模式可视化。

2.7 Q-Marker 综合评分

基于 Q-Marker 五原则制定多维度评分 (100 分制): 特有性 10 分、入血能力 20 分、有效性 (靶点数 + 结合能) 30 分、可测性 (MS 响应 + 误差精度) 20 分、综合性 (PPI 拓扑重要性) 20 分。

2.8 细胞实验

2.8.1 细胞培养 RAW264.7 细胞用含 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素的 α -MEM 培养基, 于 37°C 、5% CO_2 的培养箱中培养, 取对数生长期细胞进行实验。

2.8.2 CCK-8 检测细胞活力 RAW264.7 细胞以 5×10^3 个/孔接种于 96 孔板, 培养 24 h 后分别加入金丝桃苷 ($0.14 \sim 35.00$ $\mu\text{g/mL}$)、槲皮苷 ($0.03 \sim 8.34$ $\mu\text{g/mL}$)、异槲皮苷 ($0.20 \sim 50.00$ $\mu\text{g/mL}$)、恩贝酸 ($0.44 \sim 0.78$ $\mu\text{g/mL}$)、蕨素 B ($1.74 \sim 100.00$ $\mu\text{g/mL}$)、5-ASA ($3.61 \sim 925.00$ $\mu\text{g/mL}$), 对照组加入不含药物的培养基, 每组 3 个复孔。孵育 24 h 后每孔加入 CCK-8 溶液 10 μL , 37°C 继续培养 2 h, 采用酶标仪检测 450 nm 处的吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率。

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

2.8.3 Griess 法检测 NO 释放 RAW264.7 细胞以 2×10^4 个/孔接种于 96 孔板, 设置对照组、模型组和给药组, 细胞贴壁后模型组加入含 LPS (0.8 $\mu\text{g/mL}$) 的无血清 α -MEM 培养基, 各给药组分别加入含 LPS (0.8 $\mu\text{g/mL}$) 和金丝桃苷 (0.14 $\mu\text{g/mL}$)、槲皮苷 (0.03 $\mu\text{g/mL}$)、异槲皮苷 (0.20 $\mu\text{g/mL}$)、恩贝酸 (0.48 $\mu\text{g/mL}$)、蕨素 B (1.92 $\mu\text{g/mL}$)、5-ASA (3.61 $\mu\text{g/mL}$) 的无血清 α -MEM 培养基, 对照组加入无血清 α -MEM 培养基, 处理 24 h。取上清液 100 μL , 加入等体积 Griess 试剂, 混合后, 室温反应 10 min, 采用酶标仪检测 540 nm 处的 A 值, 按照试剂盒说明书计算 NO 释放量, 并计算 NO 抑制率。

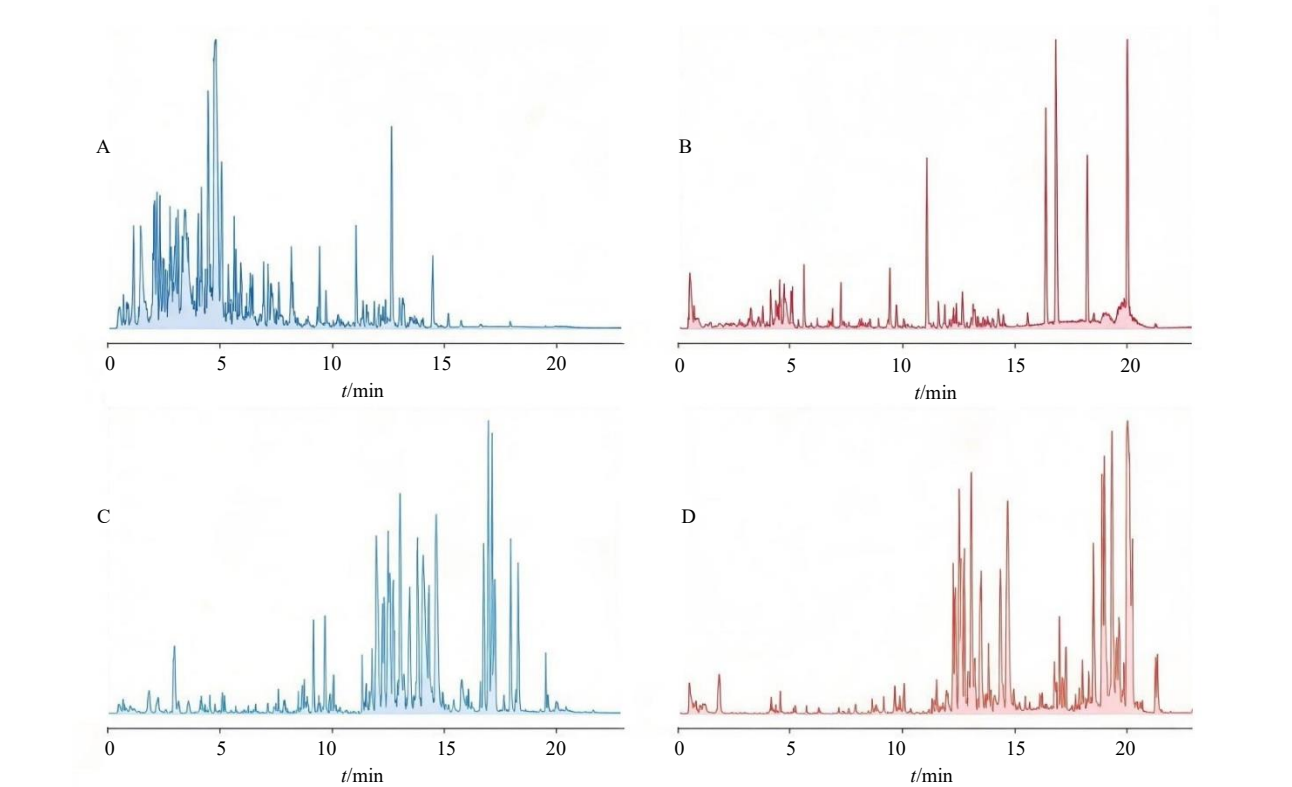
$$\text{NO 抑制率} = (\text{模型组 NO 释放量} - \text{给药组 NO 释放量}) / (\text{模型组 NO 释放量} - \text{对照组 NO 释放量})$$

2.8.4 统计学分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 GraphPad Prism 10.0 软件进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 化学成分鉴定与入血成分分析

基于卤蕨专属数据库, 采用 SCIEX OS 靶向筛查在卤蕨水提物和大鼠含药血清中共鉴定 61 个化合物 (图 1、表 1), 其中 36 个化合物在水提物和含



A-负离子模式下卤蕨水提取物基峰色谱图；B-正离子模式下卤蕨水提取物基峰色谱图；C-负离子模式下含药血清样本基峰色谱图；D-正离子模式下含药血清样本基峰色谱图。

A-base peak chromatogram of *A. aureum* extract in negative ion mode; B-base peak chromatogram of *A. aureum* extract in positive ion mode; C-base peak chromatogram of drug containing serum sample in negative ion mode; D-base peak chromatogram of drug containing serum sample in positive ion mode.

图 1 卤蕨水提取物化学成分及其入血成分的基峰色谱图

Fig. 1 Base peak chromatograms of components in *A. aureum* extract and components absorbed into blood

表 1 卤蕨水提取物化学成分及其入血成分的鉴定

Table 1 Identification of components in *A. aureum* extract and components absorbed into blood

序号	<i>t_R</i> /min	分子式	加合离子	<i>m/z</i>		误差 (×10 ⁻⁶)	化合物	类型	提取物入血	
				理论值	实测值					
1	0.51	C ₅₄ H ₈₆ O ₂₂	[M-H] ⁻	1 085.553 8	1 085.554 6	0.74	桐花树皂苷 A	三萜类	√	√
2	0.55	C ₁₀ H ₁₄ O ₆ S	[M-H] ⁻	261.043 8	261.041 8	-7.66	(2 <i>R</i>)-4-(3'- <i>O</i> -硫酸基-4'-羟基苯基)-丁醇	硫酸酯类	√	√
3	0.58	C ₁₂ H ₁₅ NO ₇	[M+H] ⁺	286.092 1	286.091 8	-1.05	烟酸- <i>N</i> -葡萄糖苷	糖苷类	√	
4	0.71	C ₁₄ H ₁₈ O ₆ S	[M+H] ⁺	315.089 7	315.089 3	-1.27	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-硫酸化蕨素C	倍半萜类	√	√
5	1.07	C ₇ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	141.054 6	141.054 7	-0.71	4-甲氧基间苯二酚	酚类	√	√
6	1.58	C ₈ H ₉ NO ₃	[M+H] ⁺	168.065 5	168.065 7	-1.19	4-羟基-2-甲氧基苯甲酰胺	有机酸类	√	
7	2.41	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 8	289.072 0	0.82	呋喃苯并卓酚酮B	苯并环庚烯类	√	
8	2.77	C ₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	181.070 7	181.069 8	-4.97	肌醇	糖/环醇类	√	√
9	2.98	C ₂₀ H ₂₄ O ₉ S	[M-H] ⁻	439.106 8	439.107 0	0.46	(+)-异落叶松脂素-9- <i>O</i> -硫酸酯	硫酸酯类	√	
10	3.20	C ₁₆ H ₂₅ ClO ₆	[M+H] ⁺	349.141 2	349.139 3	-5.44	小鼻枝霉倍半萜C	倍半萜类	√	
11	3.46	C ₂₀ H ₂₂ O ₉ S	[M-H] ⁻	437.091 2	437.090 9	-0.69	(+)-松脂素-4- <i>O</i> -硫酸酯	硫酸酯类	√	
12	3.51	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	[M+H] ⁺	305.102 0	305.102 5	1.64	呋喃苯并环庚三烯酮A	苯并环庚烯类	√	
13	3.61	C ₁₅ H ₂₃ ClO ₆	[M+H] ⁺	335.125 6	335.124 2	-4.18	小鼻枝霉倍半萜B	倍半萜类	√	√
14	3.66	C ₁₄ H ₁₆ O ₅	[M-H] ⁻	263.092 5	263.092 9	1.52	海木脂素A	异香豆素类	√	
15	3.82	C ₁₄ H ₁₈ O ₂	[M+H] ⁺	219.138 0	219.138 6	2.74	蕨素B	倍半萜类	√	√
16	4.38	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M-H] ⁻	609.146 1	609.145 9	-0.33	芦丁	黄酮类	√	
17	4.42	C ₂₃ H ₃₄ O ₆	[M+H] ⁺	407.242 8	407.246 6	9.33	邻苯二甲酸2-(甲氧羰基)-5-甲基戊基-2'-甲基己酯	邻苯二甲酸酯类	√	√
18	4.54	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.088 2	463.088 0	-0.43	金丝桃苷/异槲皮苷	黄酮类	√	√
19	4.59	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	[M+H] ⁺	329.138 4	329.138 4	0.00	12-羟基-11- <i>O</i> -甲基山茱萸内酯A	大环内酯类	√	

表 1 (续)

序号	t _R /min	分子式	加合离子	m/z		误差 (×10 ⁻⁶)	化合物	类型	提取物入血	
				理论值	实测值					
20	4.70	C ₂₁ H ₃₀ O ₄	[M+H] ⁺	347.222 0	347.222 0	0.00	对映-13,17-环氧-16-羟基-9(11)-贝壳杉烯-19-酸甲酯	二萜类	√	√
21	4.82	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	[M-H] ⁻	301.035 4	301.035 4	0.00	槲皮素	黄酮类	√	
22	5.04	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M+H] ⁺	287.055 0	287.054 8	-0.70	山柰酚	黄酮类	√	
23	5.09	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 3	447.092 9	-0.89	槲皮苷	黄酮类	√	√
24	5.62	C ₂₇ H ₄₄ O ₇	[M+H] ⁺	481.316 0	481.315 6	-0.83	蕨甾酮	蜕皮激素类	√	√
25	5.74	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	263.128 9	263.129 0	0.00	小鼻枝霉倍半萜H	倍半萜类	√	√
26	5.87	C ₃₀ H ₄₁ ClO ₁₀	[M+H] ⁺	597.246 1	597.245 8	-0.50	厘米辛A	氯化倍半萜内酯	√	
27	5.88	C ₁₀ H ₁₂ O ₆ S	[M-H] ⁻	259.028 2	259.025 6	-10.04	4-(3'-O-硫酸基-4'-羟基苯基)-2-丁酮	硫酸酯类	√	√
28	5.95	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	[M+H] ⁺	313.143 4	313.143 4	0.00	11-O-甲基异山椒木内酯A	大环内酯/芪类	√	
29	6.30	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	519.187 2	519.186 8	-0.77	(+)-松脂素-4-O-葡萄糖苷	糖苷类	√	
30	6.36	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	267.159 1	267.159 2	0.37	小鼻枝霉倍半萜F	倍半萜类	√	√
31	6.45	C ₂₀ H ₃₂ O ₄	[M+H] ⁺	337.237 3	337.237 3	0.89	2,5-二羟基-6-甲基-3-十三烷基-1,4-苯醌	醌类	√	√
32	6.49	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	[M-H] ⁻	521.202 8	521.202 9	0.19	二氢脱氢二松柏醇-4-O-葡萄糖苷	糖苷类	√	
33	6.79	C ₁₄ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	255.159 1	255.159 1	0.00	帕利坦汀	聚酮类	√	√
34	7.16	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	[M+H] ⁺	251.164 2	251.163 9	-1.19	(2S,3S)-蕨素C	倍半萜类	√	√
35	7.26	C ₂₇ H ₄₄ O ₆	[M+H] ⁺	465.321 1	465.320 7	-0.86	蜕皮甾酮A	蜕皮激素类	√	
36	7.39	C ₁₄ H ₁₈ O ₃	[M-H] ⁻	233.118 3	233.118 3	0.00	(2R)-蕨素P	倍半萜类	√	√
37	7.49	C ₁₀ H ₁₂ O ₃	[M+H] ⁺	181.085 9	181.085 8	-0.55	4-(3,4-二羟基苯基)-2-丁酮	酚酮类	√	√
38	7.67	C ₁₅ H ₂₄ O ₄	[M+H] ⁺	269.174 7	269.174 9	-0.74	小鼻枝霉倍半萜G	倍半萜类	√	√
39	7.88	C ₁₆ H ₂₄ O ₄	[M-H] ⁻	279.160 2	279.160 4	0.72	2,5-二羟基-3-甲基-6-壬基-1,4-苯醌	醌类	√	√
40	8.10	C ₁₆ H ₂₄ O ₅	[M-H] ⁻	295.155 1	295.155 2	0.34	小鼻枝霉倍半萜D	倍半萜类	√	
41	8.94	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	[M+H] ⁺	351.216 6	351.216 2	-1.14	2-乙酰氧基-5-甲氧基恩贝酸	醌类	√	
42	9.36	C ₁₈ H ₂₈ O ₄	[M-H] ⁻	307.191 5	307.191 2	-0.98	5-甲氧基恩贝酸	醌类	√	√
43	9.38	C ₁₃ H ₁₈ O ₈	[M+H] ⁺	303.107 4	303.105 3	-6.93	异水苏苷	其他	√	
44	9.73	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	[M+H] ⁺	295.190 4	295.190 2	0.68	恩贝酸	醌类	√	√
45	9.98	C ₁₅ H ₂₄ O ₃	[M-H] ⁻	251.165 3	251.165 1	-0.80	11,12-二羟基-1(6)-杜松烯-5-酮	倍半萜类	√	√
46	10.69	C ₁₆ H ₂₆ O ₃	[M-H] ⁻	265.180 9	265.180 9	0.00	4-甲氧基-5-壬基间苯二酚	酚类	√	√
47	11.08	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₄	[M-H] ⁻	443.197 6	443.197 4	-0.45	糙叶败酱碱	酰胺生物碱类	√	√
48	11.87	C ₁₈ H ₂₈ O ₃	[M+H] ⁺	293.211 1	293.210 9	-0.68	2-甲氧基-6-十一烷基-1,4-苯醌	醌类	√	√
49	11.96	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	[M+H] ⁺	197.153 6	197.153 9	1.52	α-乙酸松油酯	其他	√	√
50	12.28	C ₁₈ H ₂₈ O ₂	[M+H] ⁺	277.216 2	277.215 7	-1.80	2-甲基-5-十一烷基-2,5-环己二烯-1,4-二酮	醌类	√	√
51	12.66	C ₁₀ H ₁₈ O	[M+H] ⁺	155.143 0	155.143 1	0.64	桉叶素	单萜类	√	
52	13.06	C ₁₉ H ₃₀ O ₄	[M+H] ⁺	323.221 7	323.221 9	-0.62	5-乙氧基恩贝酸	醌类	√	
53	13.42	C ₃₂ H ₅₀ O ₄	[M+H] ⁺	499.378 2	499.381 9	7.41	3,7-二羟基-2,5-双十一烷基-1,4-萘醌	醌类	√	√
54	14.26	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	279.159 1	279.158 9	-0.72	邻苯二甲酸二丁酯	邻苯二甲酸酯类	√	√
55	14.71	C ₂₀ H ₃₄ O ₂	[M+H] ⁺	307.263 2	307.263 3	0.33	7-异海松烯-15,16-二醇	二萜类	√	√
56	14.81	C ₃₁ H ₅₂ O	[M+H] ⁺	441.409 1	441.405 2	-8.84	24-亚甲基环阿屯醇	甾醇类	√	√
57	16.06	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	[M+H] ⁺	459.383 3	459.383 5	0.44	报春花皂苷元A	三萜类	√	
58	16.56	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M-H] ⁻	455.353 1	455.352 3	-1.76	16α-羟基-13,28-环氧齐墩果烷-3-酮	三萜类	√	
59	18.74	C ₂₉ H ₄₈ O	[M+H] ⁺	413.377 8	413.378 1	0.73	豆甾醇	甾醇类	√	
60	20.11	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	[M+H] ⁺	391.284 3	391.284 3	0.00	邻苯二甲酸二(2-甲基庚基)酯	邻苯二甲酸酯类	√	√
61	21.53	C ₃₀ H ₅₀	[M+H] ⁺	411.398 5	411.398 3	-0.49	角鲨烯	三萜类	√	√

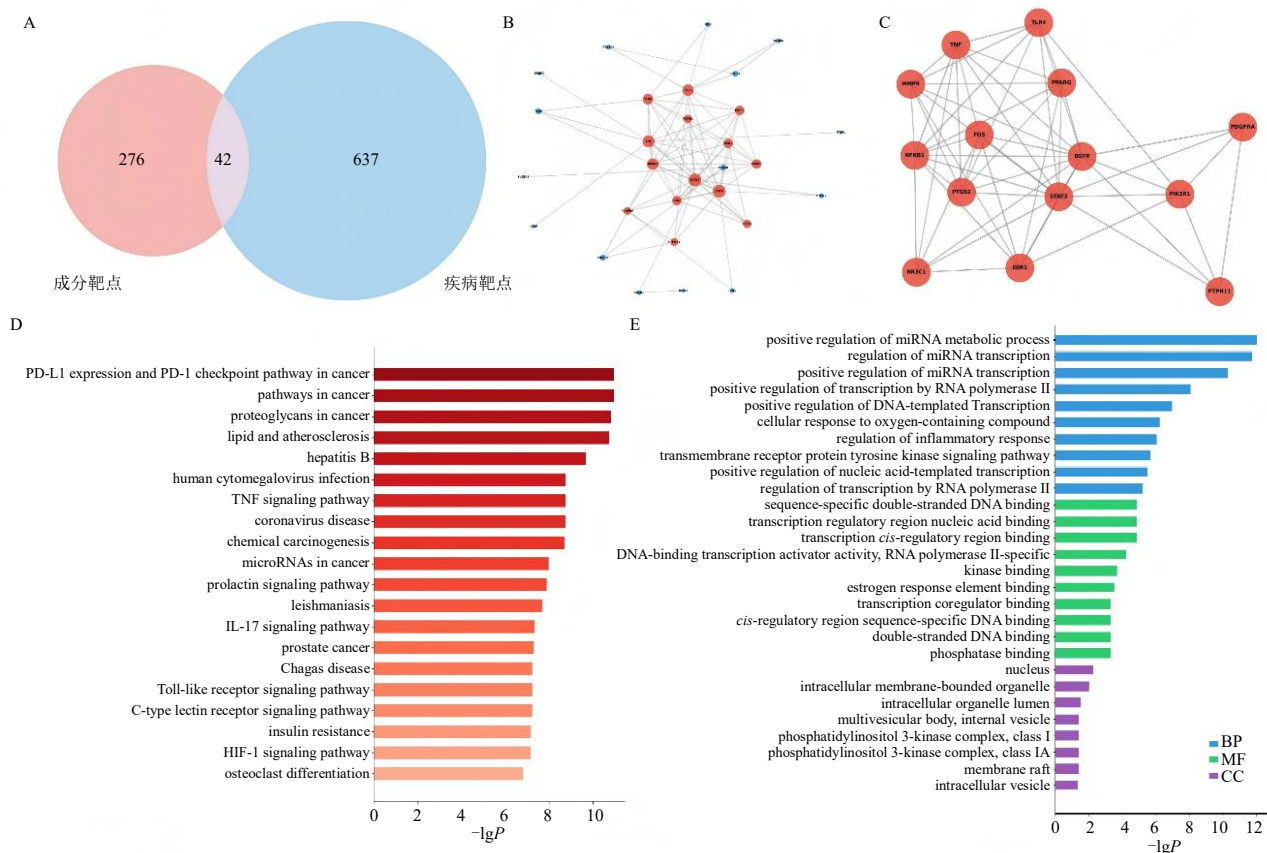
药血清中均被检出。入血成分涵盖 15 种化学类型,以倍半萜类(9 个,25.0%,主要为蕨素类倍半萜)和醌类(7 个,19.4%)为主,其次为邻苯二甲酸酯类(3 个,8.3%)、黄酮类(2 个,5.6%)、硫酸酯类(2 个,5.6%)、酚类(2 个,5.6%)、二萜类(2 个,5.6%)和三萜类(2 个,5.6%),其余为蜕皮激素类、甾醇类、糖/环醇类、聚酮类、酚酮类、酰胺生物碱类等类型。

入血成分中卤蕨特征性成分包括(1)蕨素类:(2R)-蕨素 P、(2S,3S)-蕨素 C、蕨素 B 以及硫酸化蕨素 C 衍生物,均为蕨类植物化学分类学的特征性

标志物;(2)醌类:恩贝酸及 5-甲氧基恩贝酸等苯醌/萘醌类同系物共 7 个,与 DNP 数据库中该植物内生真菌 *Rhinoctadiella similis* 代谢产物一致;(3)黄酮苷:金丝桃苷、异槲皮苷和槲皮苷;(4)糙叶败酱碱,一种从卤蕨中分离的酰胺生物碱;(5)蕨甾酮(蜕皮激素)。

3.2 网络药理学靶点预测与通路富集

36 个入血成分经 SwissTargetPrediction、SuperPred 靶点预测合并去重后得到 318 个靶点,与 679 个疾病靶点交集后得到 42 个共有靶点(图-2A),



A-成分靶点与疾病靶点交集 Venn 图; B-共有靶点 PPI 网络; C-核心靶点 PPI 网络; D-KEGG 通路富集分析; E-GO 功能富集分析。

A-Venn diagram of intersection between compound targets and disease targets; B-PPI network of shared targets; C-PPI network of core targets; D-KEGG pathway enrichment analysis; E-GO functional enrichment analysis.

图 2 卤蕨入血成分网络药理学分析

Fig. 2 Network pharmacology analysis of components absorbed into blood of *A. aureum*

PPI 网络拓扑分析筛选出度值中心性最高的 14 个核心靶点 (图 2-B、C), 分别为肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、STAT3、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、TLR4、核因子- κ B 亚基 1 (nuclear factor kappa B subunit 1, NFKB1)、FOS、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPARG)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、核受体亚家族 3C 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1, NR3C1)、血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA)、磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PIK3R1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 (protein tyrosine phosphatase

non-receptor type 11, PTPN11)。

KEGG 通路富集分析共富集 125 条显著通路, 如图 2-D 所示, 靶点显著富集于 PI3K/Akt 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、TNF 信号通路、IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT 信号通路和缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路等。这些通路均与结肠炎病理过程中的上皮屏障损伤、免疫细胞浸润和促炎因子级联释放密切相关。

GO 功能富集分析 (图 2-E) 显示, 生物学过程以 miRNA 转录的正向调控、炎症应答调控富集最为显著, 共 620 个显著条目; 分子功能集中于序列特异性双链 DNA 结合和转录调控区结合, 共 64 个显著条目; 细胞组分富集于细胞核和胞内膜结合细胞器, 与 KEGG 通路分析结果相互佐证。综合以上

结果, PI3K/Akt/NF- κ B/TNF 信号轴是卤蕨入血成分抗结肠炎的核心信号网络。

3.3 分子对接验证

选取网络药理学分析鉴定的核心靶点 NF- κ B、COX-2、TNF- α 、STAT3、TLR4 及 PI3K, 与入血成分中每类结构的代表性化合物(恩贝酸、蕨素 B、槲皮苷、金丝桃苷、异槲皮苷)进行分子对接。各成分的多靶点协同作用是其作为 Q-Marker 的重要依据之一。结果如图 3 所示, 恩贝酸和槲皮苷对 6 个靶点都表现出较强的亲和力, 蕨素 B 对 NF- κ B、COX-2 和 PI3K 表现出较强的亲和力, 金丝桃苷和异槲皮苷对 NF- κ B、COX-2 及 PI3K 具有一定的亲和力。

恩贝酸与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用见图 4。二维相互作用图谱显示, 恩贝酸的酚羟基、羰基官能团可分别与 NF- κ B、COX-2、PI3K 活性口袋内氨基酸残基形成氢键, 分子长烷基侧链与周围

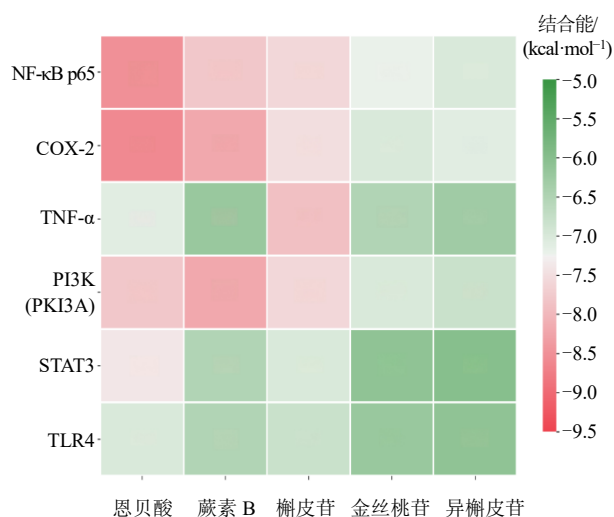
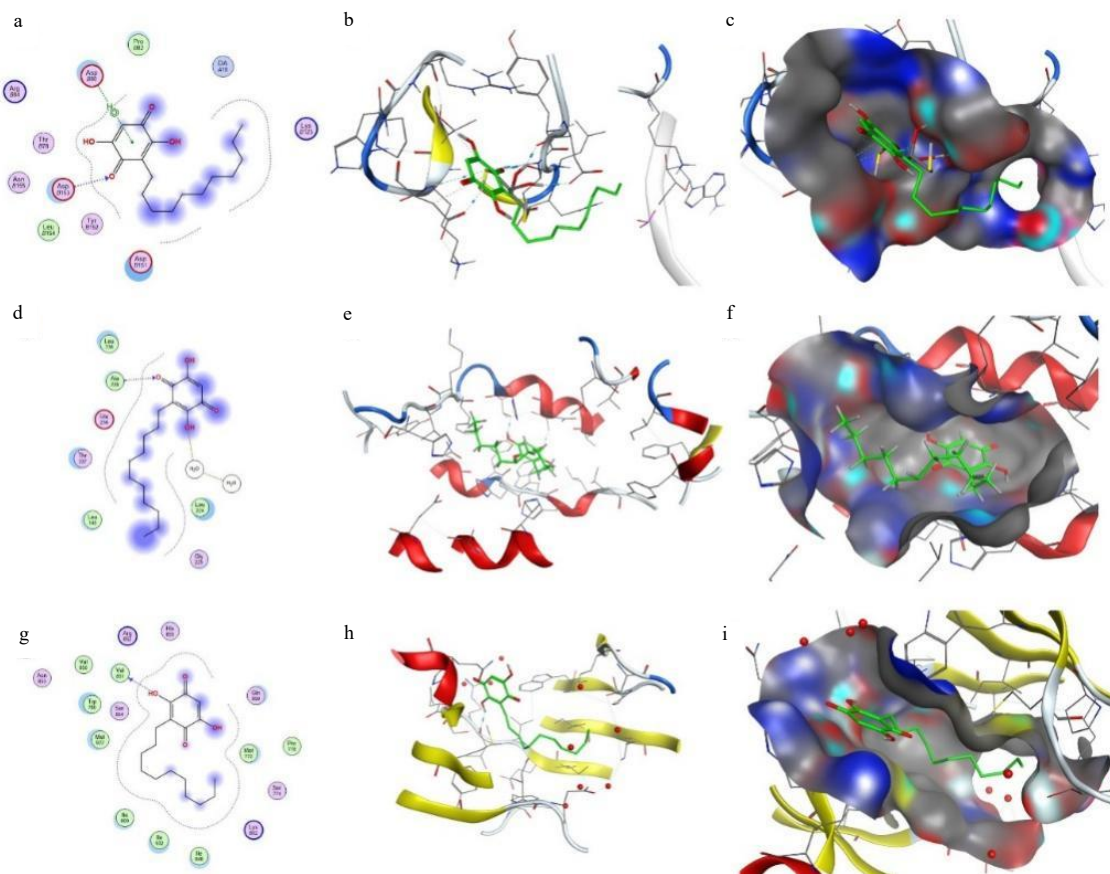


图 3 核心靶点与代表性入血成分的分子对接热图
Fig. 3 Molecular docking heat map of core targets and representative components absorbed into blood



a、d、g-恩贝酸与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用 2D 图; b、e、h-恩贝酸与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用 3D 图; c、f、i-恩贝酸与结合口袋模型图。

a, d, g-2D diagram of interaction between embelin and NF- κ B, COX-2, PI3K proteins; b, e, h-3D diagram of interaction between embelin and NF- κ B, COX-2, PI3K proteins; c, f, i-embelin and binding pocket model diagram.

图 4 恩贝酸与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用

Fig. 4 Interaction of embelin with NF- κ B, COX-2 and PI3K proteins

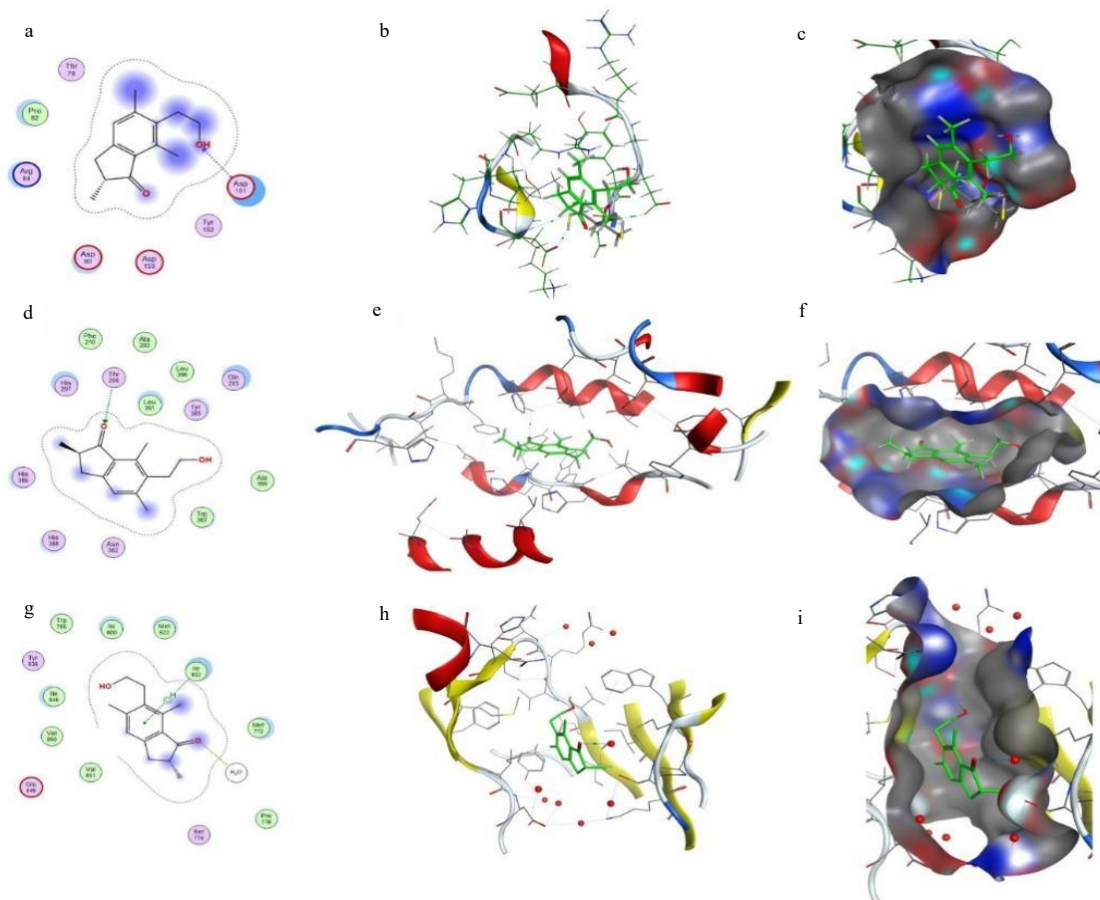
疏水氨基酸产生疏水相互作用, 2 类作用力共同参与配体锚定; 其中 COX-2 结合体系的疏水作用参与残基数量最多, NF- κ B 体系氢键作用点位更丰富, PI3K 体系氢键集中于苯环含氧取代区域, 烷基链形成大范围疏水结合。三维构象图可见, 恩贝酸在 3 类蛋白活性空腔内均无空间位阻, 空间排布贴合口袋拓扑结构; 配体均能稳定嵌入空腔内部。静电势表面结果表明, 恩贝酸极性基团与蛋白口袋正电区域匹配、疏水烷基链嵌入口袋疏水凹陷处, 三种靶点均实现静电互补与空间形状互补, 口袋对配体包裹程度良好, 结合构象稳定。

蕨素 B 与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用见图 5。二维互作结果表明, 蕨素 B 依靠羟基、羰基与 3 类蛋白的氨基酸残基形成氢键, 稠环母核与侧链烷基同疏水残基产生疏水相互作用; NF- κ B 体系氢键由末端羟基介导, COX-2 体系多点氢键搭

配稠环疏水堆叠共同锚定配体, PI3K 体系氢键分散于母核及侧链羟基位点。三维结构观察可见, 蕨素 B 刚性稠环结构贴合各靶点口袋拓扑形态, 在 NF- κ B 松散空腔、COX-2 螺旋围合口袋、PI3K 折叠缝隙中均无明显空间排斥。静电表面匹配结果显示, 该化合物极性基团对应口袋带电区域、疏水稠环嵌入口袋疏水区域, 口袋包裹程度良好, 可稳定占据各蛋白活性位点。

3.4 体外抗炎活性验证

CCK-8 实验结果如图 6 所示, 恩贝酸在 0.44~0.78 μ g/mL 细胞存活率 >80%, 但在其质量浓度达到 1.56 μ g/mL 时显示明显细胞毒性, 提示其安全窗为 0.44~0.78 μ g/mL。其余化合物的安全质量浓度分别为金丝桃苷 0.14~35.00 μ g/mL、异槲皮苷 0.20~3.13 μ g/mL、槲皮苷 0.03~0.26 μ g/mL、蕨素 B 1.74~50.00 μ g/mL。



a、d、g-蕨素 B 与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用 2D 图; b、e、h-蕨素 B 与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用 3D 图; c、f、i-蕨素 B 与结合口袋模型图。

a, d, g-2D diagram of interaction between pterisin B and NF- κ B, COX-2, PI3K proteins; b, e, h-3D diagram of interaction between pterisin B and NF- κ B, COX-2, PI3K proteins; c, f, i-pterisin B and binding pocket model diagram.

图 5 蕨素 B 与 NF- κ B、COX-2、PI3K 蛋白相互作用

Fig. 5 Interaction of pterisin B with NF- κ B, COX-2 and PI3K proteins

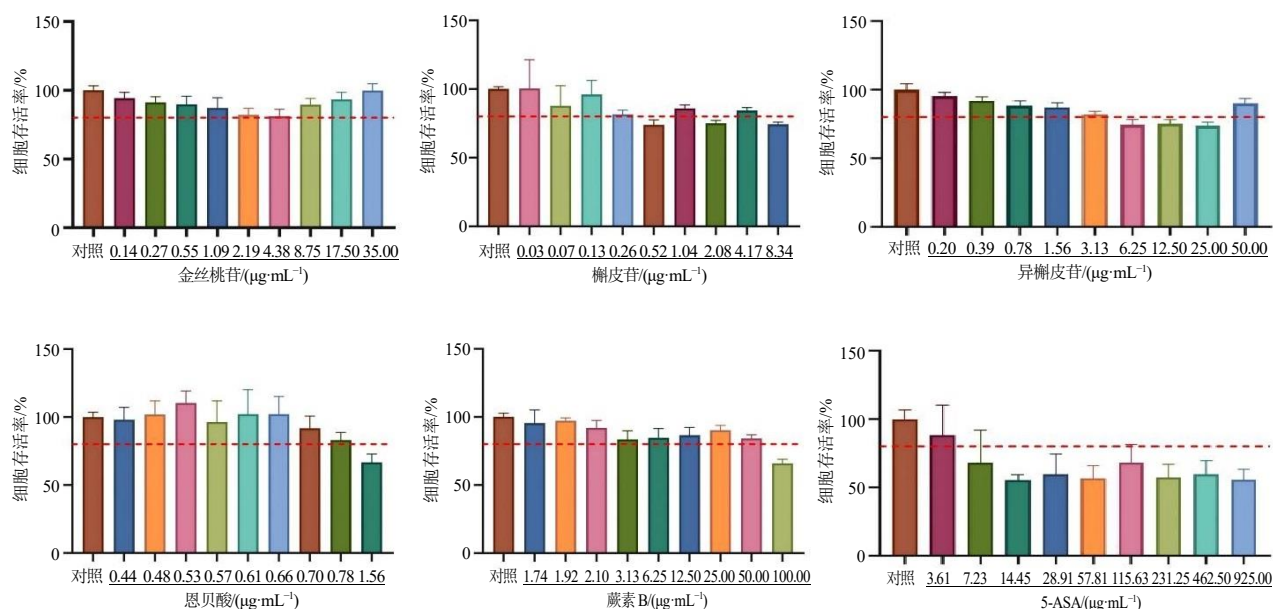


图 6 金丝桃苷、槲皮苷、异槲皮苷、恩贝酸、蕨素 B 和 5-ASA 对 RAW264.7 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 6 Effects of hyperoside, quercitrin, isoquercitrin, embelin, pterosin B and 5-ASA on survival rate of RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

NO 释放抑制实验结果如表 2 所示, 与对照组比较, LPS 刺激后 RAW264.7 细胞 NO 释放量显著升高 ($P < 0.001$), 表明炎症模型诱导成功。在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞模型中, 恩贝酸、蕨素 B、槲皮苷、金丝桃苷、异槲皮苷均表现出 NO 抑制活性, 其中恩贝酸对 NO 的抑制率最高, 为阳性对照 5-ASA 的 2.4 倍。

表 2 5-ASA、恩贝酸、蕨素 B、槲皮苷、金丝桃苷和异槲皮苷对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 释放的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effects of 5-ASA, embelin, pterosin B, quercitrin, hyperoside and isoquercitrin on NO release of LPS-induced RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NO 释放量/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	NO 抑制率/%
对照	—	0.36 ± 0.04	—
模型	—	$27.19 \pm 0.09^{###}$	—
5-ASA	3.61	$23.05 \pm 0.71^{***}$	15.42 ± 2.91
恩贝酸	0.48	$17.17 \pm 0.30^{***}$	37.35 ± 1.27
蕨素 B	1.92	$23.82 \pm 1.58^{**}$	12.59 ± 5.68
槲皮苷	0.03	$24.03 \pm 0.06^{**}$	11.78 ± 0.30
金丝桃苷	0.14	$24.23 \pm 0.67^{**}$	11.04 ± 2.74
异槲皮苷	0.20	26.35 ± 0.83	3.15 ± 2.92

与对照组比较: $^{###}P < 0.001$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$ 。

$^{###}P < 0.001$ vs control group; $^{**}P < 0.01$ $^{***}P < 0.001$ vs model group.

3.5 候选 Q-Marker 综合评估

基于 Q-Marker “五原则” 综合评分 (图 7), 排名前 10 的成分为恩贝酸 (94 分)、蕨素 B (86 分)、5-甲氧基恩贝酸 (85 分)、(2R)-蕨素 P (83 分)、蕨素 C (83 分)、槲皮苷 (81 分)、金丝桃苷 (77 分)、异槲皮苷 (77 分)、蕨甾酮 (73 分)、糙叶败酱碱 (72 分)。

3.5.1 Q-Marker 综合评分的权重分配 本研究的权重分配依据 Q-Marker “五原则” 的层级逻辑设定: ①有效性 (30 分) 分配最高权重, 因为有效性是 Q-Marker 概念的核心原则——只有与药效直接相关的成分才具有质量控制意义。该权重分配参考了刘昌孝院士等^[18]对 Q-Marker 核心理论的阐述, 以及中药 Q-Marker 多维度评分文献^[31-32]。②入血能力 (20 分) 和可测性 (20 分) 各赋 20 分, 基于血清药物化学的核心逻辑——只有入血成分才是潜在的药效物质基础^[20], 且 Q-Marker 必须满足 “可测性” 才能用于实际质量控制。③综合性 (20 分) 涵盖 PPI 网络拓扑重要性, 体现该成分在多靶点网络中的整合贡献。④特有性 (10 分) 虽为五原则之一, 但对单一药材 Q-Marker 而言, 化学分类学特征作为辅助判断依据, 故权重相对较低。上述权重体系设计遵循 “有效性 > 体内暴露 = 可测性 > 综合性 > 特有性” 的层级逻辑。

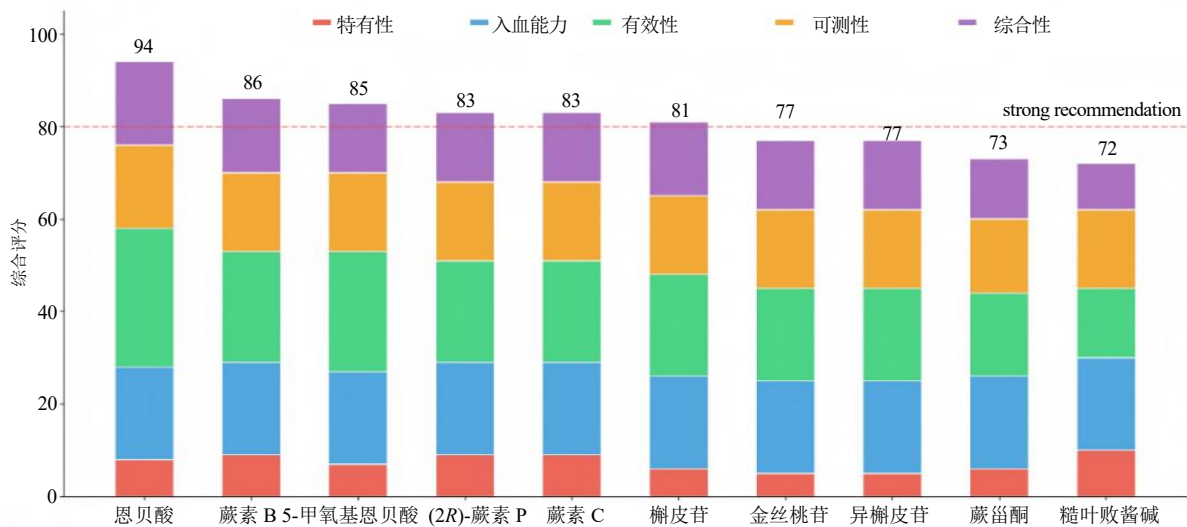


图 7 Q-Marker 候选化合物综合评分 (前 10, 均原型入血成分)

Fig. 7 Comprehensive scoring of Q-Marker candidate compounds (top 10, all prototype blood-entered components)

3.5.2 Q-Marker 的综合评估 体外 NO 抑制实验结果验证了评分合理性, 综合多层次验证数据的综合评分 (表 3), 推荐恩贝酸、蕨素 B、金丝桃苷、槲皮苷、异槲皮苷为首选 Q-Marker。

(1) 恩贝酸传递与溯源: DNP 收录, 源自卤蕨及其内生真菌 *Rhinoctadiella similis*, 在 DNP 检索成分中明确归属于卤蕨来源。长链烷基苯醌结构是红树植物卤蕨的优势成分类型, DNP 中收录了其多个同系物, 其中恩贝酸及其甲基化、乙基化、乙酰化衍生物共 7 个醌类入血, 形成特征性化学群。体外 NO 抑制率最高, 为阳性对照 5-ASA 的 2.4 倍。分子对接显示其对 6 个靶点结合能力均处于前列, KEGG 富集显示其靶点通过 NF-κB/TNF 双通路协同。CCK-8 安全浓度≤0.78 μg/mL (细胞存活率>80%)。LC-MS 测得相对质量误差为 6.8×10⁻⁷。

(2) 蕨素 B 传递与溯源: 蕨素 B 属于蕨素类倍半萜, 经 DNP 和文献确认在卤蕨中分离。蕨素骨架为蕨类植物化学分类学特征标志物, 在被子植物中极为罕见, 含该骨架的化合物几乎专属于蕨类植物

门。水提取物中共 4 个蕨素类成分入血, 构成蕨类专属化学群, 可将卤蕨与同区域其他红树植物区分。NO 抑制率为 (12.59±5.68) %, 分子对接显示其与 NF-κB、COX-2 和 PI3K 具较强的亲和力, KEGG 富集的 PI3K/Akt 通路 与 结 肠 炎 “ 炎 - 癌 转 化 ” 密 切 相 关。CCK-8 安全质量浓度≤50.00 μg/mL。LC-MS 测得相对质量误差为 2.74×10⁻⁶。

(3) 槲皮苷传递与溯源: 为卤蕨中最早分离鉴定的黄酮类成分之一, 被多个课题组从卤蕨全草甲醇和乙醇提取物中分离, DNP 收录。槲皮苷属 3-O-α-L-鼠李糖取代的黄酮苷, 其鼠李糖基化特征与金丝桃苷/异槲皮苷的葡萄糖基/半乳糖基化形成区分, 丰富了卤蕨黄酮糖苷多样性。NO 抑制率为 (11.78±0.30) %, 在极低质量浓度即可检测到 NO 抑制活性, 分子对接显示其对 6 个靶点均具有较高的亲和力。CCK-8 安全质量浓度为≤0.26 μg/mL。LC-MS 测得相对质量误差为 8.0×10⁻⁷。

(4) 金丝桃苷传递与溯源: 为卤蕨中最主要的黄酮类糖苷成分, 被多个课题组从卤蕨中分离并鉴

表 3 Q-Marker 的综合评估

Table 3 Comprehensive evaluation table of Q-Marker

候选Q-Marker	五原则评分	平均对接结合能/(kcal·mol ⁻¹)	原型入血	CCK-8安全质量浓度/(μg·mL ⁻¹)	NO抑制率
恩贝酸	94	-7.73	√	≤0.78	强 (最优先)
蕨素B	86	-7.23	√	≤50.00	中
槲皮苷	81	-7.40	√	≤0.26	中
金丝桃苷	77	-6.67	√	≤35.00	中
异槲皮苷	77	-6.55	√	≤3.13	弱

1 kcal·mol⁻¹ = 4.182 kJ·mol⁻¹.

定。金丝桃苷属槲皮素-3-*O*-糖苷家族,与异槲皮苷共存,该糖苷组合模式可作为卤蕨中黄酮组分的特征性化学指纹。NO 抑制率为 $(11.04 \pm 2.74)\%$,分子对接显示其对 NF- κ B、COX-2 和 PI3K 具较强的亲和力,GO 富集在“氧化应激响应”和“激酶结合”类目有贡献。CCK-8 安全质量浓度 $\leq 35.00 \mu\text{g/mL}$ 。文献报道金丝桃苷可通过 Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化保护。LC-MS 测得相对质量误差为 5×10^{-7} 。

(5) 异槲皮苷传递与溯源:为卤蕨中含量较高的黄酮单糖苷,文献报道可从卤蕨中分离,亦确证其存在于卤蕨提取物中,DNP 和 PubChem 均有收录。与金丝桃苷作为同分异构体对共存,该 3 位糖基异构模式提供了卤蕨中黄酮糖基转移酶底物选择性的化学证据。NO 抑制率为 $(3.15 \pm 2.92)\%$,虽然抑制率低于其他候选物,但分子对接显示其对 COX-2 (-7.1 kcal/mol) 和 NF- κ B (-7.0 kcal/mol) 有较强的结合能力。CCK-8 安全质量浓度 $\leq 3.13 \mu\text{g/mL}$ 。KEGG 和 GO 分析提示异槲皮苷参与 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路,可与其他黄酮苷成分协同发挥抗炎作用。LC-MS 测得相对质量误差为 5×10^{-7} 。

4 讨论

4.1 多层整合策略在卤蕨 Q-Marker 发现中的应用

本研究从“体内暴露-靶点网络-分子模拟-功能验证”4 个层面构建了卤蕨 Q-Marker 筛选体系。血清药物化学提供了真实的体内暴露成分谱,将前期基于体外化学分离的 Q-Marker 候选范围从文献报道的近上百种化合物大幅缩小至 36 个经口服可吸收入血的成分。网络药理学与分子对接进一步聚焦于能同时靶向 NF- κ B/COX-2 或 PI3K/Akt 核心节点的 5 个候选物,恩贝酸经体外 NO 抑制实验验证其功能。该逐级聚焦策略有效避免了仅依赖网络药理学预测或仅基于指纹图谱等化学含量筛选 Q-Marker 的单维度偏差。

4.2 恩贝酸作为卤蕨抗结肠炎先导 Q-Marker 的综合证据

恩贝酸在全部筛选模块中均表现出领先的性能:(1) 靶向筛查在水提物和入血中均高质量检出(相对质量误差 $<1 \times 10^{-6}$);(2) KEGG 富集显示其多靶点(NF- κ B、COX-2 等)同时命中 PI3K/Akt 和 NF- κ B 2 条核心通路;(3) 分子对接对 6 个核心靶点都表现出较强的亲和力;(4) 体外 NO 抑制实验

中为唯一显著优于阳性对照 5-ASA 的化合物。

前期文献提供了恩贝酸抗炎活性的独立佐证:Yu 等^[33]报道恩贝酸通过同时抑制 TREM-1 和 PI3K/Akt 信号通路,缓解 DSS 诱导的溃疡性结肠炎;Javali 等^[34]报道恩贝酸可能通过作用于多种 PI3K/Akt 和 MAPK 靶点来治疗溃疡性结肠炎;Schaible 等^[35]报道恩贝酸是人 5-脂氧合酶和微粒体前列腺素 E_2 合酶-1 的双重抑制剂,其抗炎机制与阻断花生四烯酸代谢中的 2 条主要促炎通路有关;Ahn 等^[36]证明恩贝酸通过直接抑制 IkB 激酶(IkB kinase β , IKK β)磷酸化阻止 IkB α 降解和 NF- κ B p65 核转位,从而在转录水平下调 COX-2 和 TNF- α 的表达。此外,恩贝酸也被报道是 X 连锁凋亡抑制蛋白的天然小分子拮抗剂^[37],这与其在高浓度下的细胞毒性完全吻合,提示恩贝酸兼具抗炎与抗肿瘤双重活性。

在化学分类学层面,DNP 检索数据表明恩贝酸及其同系物同时存在于卤蕨及其内生真菌 *Rhizoglyphus microsporus* 中,是该植物-微生物共生体系的特征代谢产物群。这种“宿主-内生菌共代谢”所产生的化学多样性进一步增强了恩贝酸类化合物作为卤蕨特有 Q-Marker 的特有性证据。

4.3 蕨素类群作为蕨类特征 Q-Marker 的合理性

蕨类植物是唯一产生蕨素类倍半萜化合物的植物类群,迄今该骨架化合物仅在蕨类植物门中被发现,在种子植物中未见报道。卤蕨中检出的蕨素 B、(2*R*)-蕨素 P、蕨素 C 及其硫酸化衍生物构成了一个化学分类学特征群。与强调单个成分“活性最强”的传统 Q-Marker 思路不同,蕨素类群的 Q-Marker 价值在于“化学群”的整体可溯性,它们的共存模式可将卤蕨与同区域的红树植物及非蕨类药材区分开来,满足 Q-Marker 特有性原则中关于“与其他易混淆品种的专属性鉴别”的核心要求。

从药效学角度,分子对接数据表明蕨素 B 和蕨素 P 与 PI3K 催化亚基 p110 α 的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合口袋具有良好的几何和能量互补。PI3K/Akt 通路的异常激活是结肠炎相关结直肠癌的早期分子事件之一^[38],蕨素类通过抑制 PI3K 活性可能在结肠炎的“炎-癌转化”中发挥预防作用,这一假说值得在氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠模型中进行验证。

4.4 恩贝酸、蕨素 B 多靶点抗炎的分子机制解析

分子对接结果从分子层面证实恩贝酸与蕨素 B

均具备多靶点抗炎的结构基础。2 个化合物均可靶向炎症通路 3 级关键节点：上游 PI3K、中游转录因子 NF- κ B、下游效应酶 COX-2，在炎症信号传导不同层级同步干预调控。针对单一靶点作用机制各有侧重：结合 NF- κ B 时，二者通过氢键锚定干扰促炎基因转录启动；作用于 COX-2 时，疏水包裹搭配氢键竞争占据酶催化空腔，抑制前列腺素等炎症介质合成；结合 PI3K 后嵌入激酶结构域，阻滞 PI3K/Akt 通路磷酸化信号传递。2 个化合物结合模式存在互补优势：恩贝酸柔性烷基链适配疏水沟槽、长效疏水亲和力突出；蕨素 B 刚性稠环空间占位效应强、多点氢键提升结合特异性，二者均可规避单靶点抗炎疗效局限。综上，可视化对接结果阐明了两种活性成分多靶点抗炎的空间构象与作用力机制，可为后续细胞动物药效验证、化合物结构优化及配伍协同研究提供理论支撑。

4.5 黄酮苷成分的协同抗炎潜力

因金丝桃苷与异槲皮苷为同分异构体，LC-MS 靶向筛查无法直接区分，表 1 中暂以“金丝桃苷/异槲皮苷”合并标注，并将二者同时保留进行考察。槲皮苷、金丝桃苷和异槲皮苷的 NO 抑制率虽然均较低，但 KEGG 富集分析和分子对接显示这些黄酮苷涉及多个激酶靶点（PI3K、MAPK、Akt）和转录因子（NF- κ B、STAT3），且 GO 富集在“激酶结合”和“炎症应答”2 个类目均有贡献。Uddin 等^[39]的前期研究表明，卤蕨甲醇提取物中分离的总黄酮苷对胃腺癌 AGS 细胞表现出优于单体的协同细胞毒性，提示这些黄酮苷类在体内可能以“成分组”而非单体的形式协同发挥抗炎/抗癌活性。因此，在 Q-Marker 体系中保留黄酮苷类作为辅助标志物具有合理性，它们代表卤蕨中含量较高的极性组分。

4.6 其他特征性成分未入选 Q-Marker 的原因

此外，还有许多入血的卤蕨特征性成分，如 5-甲氧基恩贝酸（综合评分 85 分，排名第 3）、(2R)-蕨素 P（评分 83 分）和 (2S,3S)-蕨素 C（评分 83 分）等蕨素类成分、糙叶败酱碱以及蕨甾酮等，虽然其综合评分位居前列且化学分类学意义明确，但因当前难以获得足够纯度的单体化合物，无法完成 CCK-8 细胞毒性和 NO 抑制实验等体外药理学功能评价。Q-Marker 的最终确认不仅依赖化学分析和计算预测，更需要完整的“体内暴露-靶点网络-分子模拟-功能验证”证据链，因此本研究暂未将这些成分列为首选 Q-Marker。待后续通过分离纯化或对照品

购置获得合格化合物后，将进一步补充上述候选物的体外验证数据，完善卤蕨 Q-Marker 的筛选体系。

4.7 与近年 Q-Marker 筛选研究的比较及本研究创新性分析

近年来，中药 Q-Marker 研究主要沿 3 条技术路径展开：①以化学指纹图谱结合化学计量学（如主成分分析、正交偏最小二乘-判别分析等辨别标志峰）为手段的 Q-Marker 筛选，此类研究以“可测性”为导向，能够从色谱数据中客观辨识差异性成分，但所筛标志物往往缺乏与药效的直接关联证据；②以网络药理学预测为核心的 Q-Marker 虚拟筛选，此类研究以“成分-靶点-通路”网络为导向，能够揭示候选成分的潜在作用靶点，但多局限于计算预测层面，缺乏体内暴露验证与体外功能确证的闭环支撑；③以 AHP-熵权法等综合加权评分为代表的 Q-Marker 量化评价，此类研究建立了多维权重评价体系，为标志物的遴选提供了定量依据，但其评分结果多停留在理论层面，尚缺乏实验环节的交叉验证。

与上述研究相比，本研究的创新性主要体现在以下 3 个方面：①研究对象的新颖性——首次针对卤蕨这一红树林药用植物构建 Q-Marker 筛选体系，填补了该物种药效物质基础系统研究的空白，同时卤蕨已被纳入《广西壮族自治区海洋中药材标准》（DYB45-2025-0014），其 Q-Marker 研究具有直接的法定标准支撑意义；②研究策略的完整性——实现了“血清药物化学（体内暴露）→网络药理学（靶点预测）→分子对接（结合验证）→体外功能实验（活性确认）”的完整证据链闭环，避免了仅依赖单一模块筛选 Q-Marker 的单维度偏差；③标志物理念的拓展——提出了“化学群”导向的 Q-Marker 概念（蕨素类群+醌类群），突破了传统“单一成分即 Q-Marker”的思维局限，主张以化学分类学特征显著、可整体溯源的成分群作为质量标志，更契合成分复杂、活性多元的药用植物质量控制需求。

4.8 细胞实验剂量选择的依据

本研究体外细胞实验中各化合物给药浓度设置综合考虑化合物溶解度与细胞安全性。配制供试品母液时依据各化合物理化溶解特性确定最高给药浓度，避免药液析出；再采用逐级稀释法获得系列浓度梯度，开展 CCK-8 细胞活力检测，考察不同质量浓度金丝桃苷、槲皮苷、异槲皮苷、恩贝酸、蕨素 B 及阳性药 5-ASA 对 RAW264.7 巨噬细胞活

力的影响,确定各化合物无明显细胞毒性的安全质量浓度区间。

在 NO 释放实验中,于 CCK-8 筛选得到的安全质量浓度范围内,设置一系列梯度质量浓度开展预实验,比较不同质量浓度下各化合物对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 释放的抑制能力,最终选取抗炎活性最优的单一浓度用于正式 NO 释放实验,以此排除细胞毒性对抗炎结果的干扰,保证实验结果可真实反映化合物的体外抗炎活性。

4.9 研究局限性与未来方向

本研究存在以下局限:①靶向筛查覆盖了已知的 112 个卤蕨化合物,但卤蕨全成分中可能存在未被数据库收录的新颖结构,非靶向 MS/MS 分析可补充这一盲区;②网络药理学靶点来源于公开数据库预测而非实验测定,部分靶点可能存在假阳性;③体外 NO 抑制实验仅在 RAW264.7 单一细胞系中进行,后续需要在原代巨噬细胞和结肠炎动物模型中验证恩贝酸和蕨素类成分的体内抗结肠炎活性;④还有许多入血的卤蕨特征性成分,如 5-甲氧基恩贝酸、蕨素类成分 (2R)-蕨素 P 和 (2S,3S)-蕨素 C、糙叶败酱碱以及蕨甾酮等成分,因为无法获得纯品化合物,导致无法进行药理学实验评价,因而本研究暂未将这些成分列为首选 Q-Marker,待后续获得合格化合物后将补充验证实验;⑤卤蕨内生真菌与宿主之间的恩贝酸合成贡献比例尚未确定,这对 Q-Marker 的稳定性评估至关重要;⑥NO 释放抑制实验仅反映了诱导型一氧化氮合酶/NO 这一单一炎症通路,不能全面代表化合物的抗炎谱,后续研究将补充 TNF- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β 等关键炎症因子的 ELISA 检测,以构建更完整的抗炎活性评价体系;⑦分子对接提供的是静态结合能评估,未进行分子动力学模拟验证结合模式的动态稳定性,后续将选取恩贝酸和蕨素 B 与 NF- κ B 和 PI3K 的复合物体系进行不少于 100 ns 的分子动力学模拟,以进一步验证关键化合物-靶标结合的动态稳定性;⑧尽管已有独立研究在 DSS 诱导的结肠炎模型中证实了恩贝酸的体内抗炎活性,但本研究自身缺乏直接的结肠炎动物模型验证数据,后续需要进行卤蕨水提物及恩贝酸单体在葡聚糖硫酸钠/2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎模型药效验证。

综上,本研究整合靶向血清药物化学、网络药理学、分子对接和体外功能验证,筛选了卤蕨水提

物中可经口服吸收入血的活性成分及其抗结肠炎 Q-Marker。36 个入血成分的靶点网络以 PI3K/Akt/NF- κ B/TNF 信号轴为核心,分子对接和体外 NO 抑制实验共同验证了恩贝酸作为最强抗炎活性成分的功能,蕨素类群以其蕨类专属性的化学分类学特征和优良的 PI3K 亲和力成为辅助 Q-Marker 候选物。恩贝酸和蕨素类群的组合可作为卤蕨抗结肠炎的潜在 Q-Marker 候选体系,同时黄酮苷成分具有的协同抗炎潜力也使其成为 Q-Marker 候选物,上述 Q-Marker 候选物的最终确认尚需在结肠炎动物模型中完成体内药效验证,并建立基于多成分同时定量的质量控制分析方法。这些特征性成分为卤蕨药材的标准化和质量控制提供了多层次的化学和药理学参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘保东,何祖霞,顾钰峰.红树林的警卫员:卤蕨[J].生命世界,2024(10):18-25.
- [2] 梅文莉,曾艳波,丁中涛,等.红树植物卤蕨化学成分的分离与鉴定[J].中国药物化学杂志,2006,16(1):46-48.
- [3] 宁小清,林莹波,谈远锋,等.广西药用红树植物种类及其民间药用功效研究[J].中国医药指南,2013,11(18):73-75.
- [4] Akinwumi K A, Abam E O, Oloyede S T, et al. *Acrostichum aureum* Linn: Traditional use, phytochemistry and biological activity [J]. *Clin Phytosci*, 2022, 8(1): 18.
- [5] Linda T M, Maisyarah D P, Berlyansah A, et al. Efficacy of endophytic Bacterium *Serratia marcescens* B. SB 1.1 associated with sea fern (*Acrostichum aureum* L.) as an antidiabetic agent [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2025, 35: e2412031.
- [6] Wu X, Huang Q H, Xu N, et al. Antioxidative and anti-inflammatory effects of water extract of *Acrostichum aureum* Linn. against ethanol-induced gastric ulcer in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3585394.
- [7] 崔亚飞.阔叶猕猴桃根部、卤蕨根部的抗氧化活性与化学成分的研究[D].南宁:广西师范学院,2012.
- [8] 钟晓,刘红星,黄初升,等.红树林植物卤蕨属的化学成分及生物活性研究进展[J].广西师范学院学报:自然科学版,2012,29(3):41-45.
- [9] Minh T T, Thu N H, Toan H K, et al. Three new phenolic

- sulfates from *Acrostichum aureum* collected from coastal area of Thai Binh province, Vietnam and their cytotoxic activity [J]. *Rec Nat Prod*, 2022, 16(1): 66-73.
- [10] Uddin S J, Jason T L H, Beattie K D, *et al.* (2*S*,3*S*)-Sulfated pterodin C, a cytotoxic sesquiterpene from the Bangladeshi mangrove fern *Acrostichum aureum* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 2010-2013.
- [11] Aria U, Handayani D, Aried E. A review: Study of chemical content, bioactivity of mangrove fern plants (*Acrostichum aureum* L.) [J]. *EAS J Pharm Pharmacol*, 2021, 3(1): 7-12.
- [12] Li D D, Zhao Z Z, Zhi J L, *et al.* Chemical constituents of *Rhinocladia similis* [J]. *Chem Nat Compd*, 2024, 60(4): 753-754.
- [13] Bruner L P, White A M, Proksell S. Inflammatory bowel disease [J]. *Prim Care*, 2023, 50(3): 411-427.
- [14] Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis [J]. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(6): 1051-1062.
- [15] Petracco G, Faimann I, Reichmann F. Inflammatory bowel disease and neuropsychiatric disorders: Mechanisms and emerging therapeutics targeting the microbiota-gut-brain axis [J]. *Pharmacol Ther*, 2025, 269: 108831.
- [16] Neurath M F. Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(8): 559-576.
- [17] Neurath M F. Targeting cytokines in inflammatory bowel disease [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(675): eabq4473.
- [18] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [19] 中华中医药学会《中药质量标志物研究技术指南》编写组. 中药质量标志物研究技术指南 [J]. *中草药*, 2025, 56(7): 2249-2252.
- [20] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究 [J]. *世界科学技术*, 2002, 4(2): 1-4.
- [21] 常存库, 王喜军. 中药血清药物化学理论与方法的意义 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2010, 12(4): 634-637.
- [22] 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.
- [23] 谢盈棻, 刘璐, 李渊芳, 等. 基于网络药理学的四妙勇安汤在血管新生中的作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4319-4330.
- [24] 张羽翔, 白一涵, 孙红洋, 等. UHPLC-Q-TOF-MS/MS 法分析鉴定地黄饮子化学成分及其入血入脑成分 [J]. *山西医科大学学报*, 2026, 57(4): 454-465.
- [25] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [26] Gallo K, Goede A, Preissner R, *et al.* SuperPred 3.0: Drug classification and target prediction: A machine learning approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W726-W731.
- [27] Hulcoop D G, Trynka G, McDonagh E M. Open Targets: 10 years of partnership in target discovery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(3): 153-154.
- [28] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [29] Zhi Y Y, Ou J Y, Wu D X, *et al.* Gastroprotective effect of *Daphniphyllum calycinum* Benth.-*Polygonum hydropiper* L. against gastric mucosal injury through autophagy activation and apoptosis suppression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2027, 372: 122214.
- [30] Zhang L H, Xu Q J, Sun G D, *et al.* Farrerol inhibits proliferation and migration of colorectal cancer via the VEGF signaling pathway: Evidence from network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and *in vitro* experiments [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1717293.
- [31] 王文晓, 张一昕, 乐世俊. 基于层次分析法-熵权法和网络药理学筛选木瓜质量标志物 [J]. *中成药*, 2025, 47(7): 2156-2162.
- [32] Hu L F, Chen G T, Chen J L, *et al.* Quantitative ternary network-oriented discovery of Q-markers from traditional Chinese medicine prescriptions: Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang as a case study [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155918.
- [33] Yu J Y, Liu Z Q, Li J H, *et al.* Embelin ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by concurrent inhibition of TREM-1 and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2026, doi:10.1620/tjem.2025.J150.
- [34] Javali P S, Thirumurugan K. Embelin targets PI3K/Akt and MAPK in age-related ulcerative colitis: An integrated approach of microarray analysis, network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(19): 10114-10128.
- [35] Schaible A M, Traber H, Temml V, *et al.* Potent inhibition

- of human 5-lipoxygenase and microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 by the anti-carcinogenic and anti-inflammatory agent embelin [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(4): 476-486.
- [36] Ahn K S, Sethi G, Aggarwal B B. Embelin, an inhibitor of X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein, blocks nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) signaling pathway leading to suppression of NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene products [J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(1): 209-219.
- [37] Nikolovska-Coleska Z, Xu L, Hu Z J, *et al.* Discovery of embelin as a cell-permeable, small-molecular weight inhibitor of XIAP through structure-based computational screening of a traditional herbal medicine three-dimensional structure database [J]. *J Med Chem*, 2004, 47(10): 2430-2440.
- [38] Khor B, Gardet A, Xavier R J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 307-317.
- [39] Uddin S J, Grice D, Tiralongo E. Evaluation of cytotoxic activity of patriscabratine, tetracosane and various flavonoids isolated from the Bangladeshi medicinal plant *Acrostichum aureum* [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(10): 1276-1280.

[责任编辑 李亚楠]