

# 伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎的药效物质基础和作用机制解析

郭鹏博<sup>1,2</sup>, 肖昌浩<sup>2</sup>, 夏斐<sup>2</sup>, 邱崇<sup>2\*</sup>, 王继刚<sup>1,2\*</sup>

(1. 赣南医科大学, 江西 赣州 341000;

2. 中国中医科学院 中药研究所, 青蒿素研究中心, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**基于超高效液相色谱-串联质谱法(UPLC-MS)、网络药理学和分子对接技术解析伤科灵喷雾剂的药效物质基础及其干预膝骨关节炎的可能作用机制。**方法:**采用UPLC-MS技术解析伤科灵喷雾剂化学成分;运用药代动力学性质筛选潜在的活性成分;通过网络药理学方法收集其潜在靶标与膝关节炎病理基因集,借助STRING等数据库构建“活性成分-疾病”靶点网络;使用clusterProfiler进行基因本体(GO)/京都基因与基因组百科全书(KEGG)功能富集分析,结合numpy等库计算最短路径长度发现优势药效环节;使用MCODE辨识核心基因簇,通过基因表达综合数据库(GEO)对其进行验证,并对关键成分与核心靶点进行分子对接。**结果:**在正负离子模式下分别鉴定出322个和314个化学成分,去重后共410种,主要包括黄酮类、香豆素类、萜类、有机酸类及生物碱类等。基于“活性成分-疾病”关联网络分析,基本确定“发育与再生”“细胞生长与死亡”“免疫系统”和“神经系统”是伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎的优势药效环节;分子对接结果表明,伤科灵喷雾剂中关键活性成分白及醇A、芒柄花素、桑色素、氧化苦参碱、乌头碱、没食子酸、莪术酮、芹菜素、柚皮素、齐墩果酸等可与Jun蛋白(JUN)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋白激酶B1(Akt1)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、核转录因子- $\kappa$ B亚基p65(RELA)、核转录因子- $\kappa$ B1(NF- $\kappa$ B1)、细胞周期蛋白D<sub>1</sub>(Cyclin D<sub>1</sub>)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、肿瘤坏死因子(TNF)和Fos原癌基因蛋白(FOS)这10个关键靶点的功能域紧密结合,从而参与协同调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR相关信号轴及神经相关通路,介导软骨修复与消肿止痛,改善膝骨关节炎。**结论:**该研究初步明确了伤科灵喷雾剂的药效物质基础,发现其主要活性成分可能通过调控协同调控PI3K/Akt/mTOR相关通路改善膝骨关节炎,为伤科灵喷雾剂后续物质基准及作用机制探索提供参考。

**[关键词]** 伤科灵喷雾剂; 膝骨关节炎; 网络药理学; 药效物质; 作用机制

**[中图分类号]** R274;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)06-0206-11

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20252336

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251219.0922.001>

**[网络出版日期]** 2025-12-19 09:56:16 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Pharmacodynamic Substance Basis and Mechanisms of Shangkeling Spray on Knee Osteoarthritis

GUO Pengbo<sup>1,2</sup>, XIAO Changhao<sup>2</sup>, XIA Fei<sup>2</sup>, QIU Chong<sup>2\*</sup>, WANG Jigang<sup>1,2\*</sup>

(1. Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China;

2. Artemisinin Research Center, Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To analyze the pharmacodynamic substance basis of Shangkeling Spray and its potential mechanisms in intervening knee osteoarthritis (KOA) using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS), network pharmacology, and molecular docking technology. **Methods:** UPLC-MS was used to identify the chemical components of Shangkeling Spray. Pharmacokinetic properties were employed to screen potential active ingredients. Network

**[收稿日期]** 2025-08-29

**[基金项目]** 中国科学技术协会-中国科协青年托举工程人才项目(YESS20240482);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2023E002)

**[第一作者]** 郭鹏博,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:pbo5658@163.com

**[通信作者]** \*王继刚,博士,研究员,从事中药药理学研究,E-mail:jgwang@icmm.ac.cn;

\*邱崇,博士,研究员,从事中药制剂学研究,E-mail:cqiu@icmm.ac.cn

pharmacology methods were utilized to collect potential targets of these ingredients and the pathological gene set of KOA. An "active ingredient-disease" target network was constructed using databases such as STRING. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) functional enrichment analyses were performed using clusterProfiler. Libraries including NumPy were employed to calculate shortest path lengths to identify dominant pharmacodynamic links. Core gene clusters were identified using MCODE, validated through the Gene Expression Omnibus (GEO) database, and molecular docking was performed between key active ingredients and core targets. **Results:** A total of 322 and 314 chemical components were identified under positive and negative ion modes, respectively, with 410 components in total after de-duplication, mainly including flavonoids, coumarins, terpenoids, organic acids, and alkaloids. Analysis of the "active ingredient-disease" network identified "development and regeneration", "cell growth and death", "immune system", and "nervous system" as the dominant pharmacodynamic links of Shangkeling Spray in the treatment of KOA. Molecular docking showed that key active ingredients, such as bletillin A, formononetin, morin, oxymatrine, aconitine, gallic acid, curdione, apigenin, naringenin, and oleanolic acid, tightly bound to functional domains of 10 key targets including Jun proteins (JUN), interleukin-6 (IL-6), protein kinase B1 (Akt1), Caspase-3, nuclear transcription factor- $\kappa$ B subunit p65 (RELA), nuclear factor-kappaB1 (NF- $\kappa$ B1), Cyclin D<sub>1</sub>, mammalian target of rapamycin (mTOR), tumor necrosis factor (TNF), and Fos proto-oncogene protein (FOS). These interactions synergistically regulated the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mTOR-related signaling axis and nervous system-related pathways, mediating cartilage repair, reducing inflammation and pain, and improving KOA. **Conclusion:** This study preliminarily clarifies the pharmacodynamic substance basis of Shangkeling Spray and suggests that its main active ingredients may improve KOA by synergistically regulating the PI3K/Akt/mTOR-related pathways, providing a reference for subsequent exploration of its substance benchmark and mechanism of action.

**[Keywords]** Shangkeling Spray; knee osteoarthritis; network pharmacology; pharmacodynamic substances; mechanism of action

膝骨关节炎是一种以膝关节软骨退变、骨质增生为核心病理特征,伴有关节疼痛、僵硬及功能障碍的慢性进展性疾病<sup>[1-2]</sup>。随着人口老龄化加剧,膝骨关节炎全球发病率呈上升趋势,给我国患者生活与社会经济均带来沉重负担<sup>[3]</sup>。然而目前仍缺乏能有效阻断或逆转膝骨关节炎病理进程的药物治疗,中医药凭借“整体调节、标本兼顾”的优势,在膝骨关节炎的预防与治疗中,彰显出独特的价值和潜在作用<sup>[4]</sup>。伤科灵喷雾剂的配方源自贵州苗族民间代代相传的验方,其处方为抓地虎、见血飞、铁筷子、白及、马鞭草、草乌、仙鹤草、山豆根、莪术和三棱等药材组成,经醇提过滤所得,具备清热凉血、活血化瘀和消肿止痛的功效<sup>[5]</sup>。目前关于伤科灵喷雾剂的临床应用研究较多<sup>[6-9]</sup>,但针对其化学成分解析的研究相对匮乏,导致其药效物质基础尚未明确。超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS)技术因灵敏度高、分辨率高和耗时短等优势,已广泛应用于中药成分分析及代谢组学等研究,是化学成分分析的重要工具<sup>[10-11]</sup>。在膝骨关节炎治疗领域,以伤科灵喷雾剂为代表的中药展现出“多成分、多靶点、多途径”作用特征,单一靶点或途径无法充分阐明其机制。因此,网络药理学与分子对接技术的融合应用,为破解这一难题提供了全新的研究思路与技术方法<sup>[12-13]</sup>。基于此,本研究运用UPLC-MS技术鉴定伤科灵喷雾剂的化学成分,结合网络药理学与分子对接技术分析其治疗膝骨关节炎的潜在作用机制,为阐明该药治疗膝骨关节炎的药效物质基础及作用

机制奠定基础。

## 1 材料

**1.1 仪器** FreeZone6L真空冷冻干燥仪(美国Labconco公司);BSA224S型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];AcquityUPLCI-class+XevoG2-XSQ-Tof型超高效液相色谱/高分辨质谱联用分析仪、UNIFI™1.9.4数据处理软件(美国Waters公司);Eppendorf5301Vacufuge型真空离心浓缩仪(德国Eppendorf AG公司)。

**1.2 试剂** 实验用对照品毛蕊花苷(批号24121102,纯度HPLC $\geq$ 98%),中乌头碱(批号23120319,纯度HPLC $\geq$ 98%),金雀异黄素(批号24080101,纯度HPLC $\geq$ 98%),芒柄花素(批号24031101,纯度HPLC $\geq$ 98%),琥珀酸(批号24100943,纯度HPLC $\geq$ 98%),芦丁(批号24021510,纯度HPLC $\geq$ 98%),芹菜素(批号24040403,纯度HPLC $\geq$ 98%),二氢槲皮素(批号24090101,纯度HPLC $\geq$ 98%),山柰酚(批号24071503,纯度HPLC $\geq$ 98%),龙胆苦苷(批号24031212,纯度HPLC $\geq$ 98%),原儿茶酸(批号24112101,纯度HPLC $\geq$ 98%),儿茶素(批号24102901,纯度HPLC $\geq$ 98%),三叶紫檀苷(批号24120317,纯度HPLC $\geq$ 98%),鞣花酸(批号24042202,纯度HPLC $\geq$ 98%),次乌头碱(批号25070201,纯度HPLC $\geq$ 98%),咖啡酸(批号24070101,纯度HPLC $\geq$ 98%),氧化苦参碱(批号24031806,纯度HPLC $\geq$ 98%)均购自北京倍特仁康生物医药科技有限公司。乙腈和甲酸胺为质谱级,

其余试剂为分析纯。伤科灵喷雾剂(国药准字Z20025252)华东医药(贵州)药业有限公司。

## 2 方法

### 2.1 样品的制备

**2.1.1 伤科灵喷雾剂冻干粉制备** 取伤科灵喷雾剂药液5 mL,转移至50 mL圆底烧瓶进行旋干,后加入去离子水溶液复溶,在-80 °C低温冰箱预冻2 h,随后放入真空冷冻干燥仪中进行冷冻干燥得到伤科灵喷雾剂冻干粉。

**2.1.2 伤科灵质谱样品制备** 采用电子天平称取伤科灵喷雾剂冻干粉5.00 mg,置于1.5 mL离心管中,加入甲醇水溶液(甲醇-水1:1)1 mL,超声处理至溶解,经0.22 μm滤膜过滤得到伤科灵喷雾剂供试品溶液。

**2.1.3 对照品溶液制备** 采用电子天平称取毛蕊花苷、中乌头碱、金雀异黄素、芒柄花素、琥珀酸、芦丁、芹菜素、二氢槲皮素、山柰酚、龙胆苦苷、原儿茶酸、儿茶素、三叶紫檀苷、鞣花酸、次乌头碱、咖啡酸、氧化苦参碱各1 mg,溶于5 mL的甲醇溶液,超声处理至溶解,经0.22 μm滤膜过滤即得对照品溶液。

**2.2 色谱条件** AcquityUPLCBEH C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm), VanGuardBEHC<sub>18</sub> 保护柱(2.1 mm×5 mm, 1.7 μm)。流动相, A乙腈(有机相), B 5 mmol·L<sup>-1</sup>甲酸氨水溶液(水相), 梯度洗脱, 流速0.30 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量1 μL, 柱温30 °C。

**2.3 质谱条件** 采用电喷雾离子源(ESI)及全信息串联质谱(MSE)模式扫描, 正、负离子模式, 扫描时间0.2 s, 扫描范围 *m/z* 50~1 500。以氮气为雾化气和锥孔气, 脱溶剂气体为N<sub>2</sub>, 毛细管电压-2.5~3.0 kV, 锥孔电压40 V, 锥孔反吹气流量50 L·h<sup>-1</sup>, 脱溶剂气流量800 L·h<sup>-1</sup>, 离子源温度120 °C, 脱溶剂气温度450 °C。关闭低碰撞能量, 高碰撞能量15~50 V。用亮氨酸脑啡肽(*m/z* 556.277 1[M+H]<sup>+</sup>、554.261 5[M-H]<sup>-</sup>)校正质量轴, 确保数据准确。

**2.4 数据处理** 通过中医百科全书(ETCM)v2.0<sup>[14]</sup>、中药系统药理学平台(TCMSP)、本草组鉴(HERB)及PubChem数据库, 建立药材的化学成分库。采用MasslynxV4.2结合WatersUNIFI™1.9.4软件分析<sup>[15-16]</sup>, 将成分库按格式导入以构建自动分析数据库, 导入单味药原始质谱数据并设参数, 软件自动匹配鉴定化合物。筛选误差<10 ppm、响应较大且碎片离子明显的成分, 经MasslynxV4.2复核, 剔除假阳性及重复结果, 结合对照品、文献裂解规

律及色谱保留行为人工核对, 并推测未鉴定化合物结构。

### 2.5 网络药理学分析及分子对接验证

#### 2.5.1 伤科灵喷雾剂成分ADME分析及靶标预测

基于伤科灵喷雾剂质谱分析鉴定的化学成分, 从PubChem数据库获取对应成分的SMILES表达式。通过ADMETlab3.0平台预测化合物ADME药代动力学性质, 以20%生物利用度<0.7且类药性定量估算值(QED>0.3)为阈值筛选活性成分。随后导入SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行靶标预测, 按Probability>0标准筛选, 整合去重后得到伤科灵喷雾剂的潜在作用靶标集合<sup>[17]</sup>。

**2.5.2 伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎的“活性成分-疾病”靶点网络的构建** 检索基因卡片(GeneCards, Relevancescore>10)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)及比较毒理基因组学数据库(CTD)(InferenceScore>10)数据库, 收集膝骨关节炎(关键词: osteoarthritis、knee)相关病理基因。整合伤科灵潜在靶标与膝骨关节炎病理基因的交集靶点, 随后导入STRING数据库(物种为“Homo sapiens”)获取蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络数据。通过Cytoscape 3.9.1软件构建“活性成分-疾病”靶点网络。利用内置AnalyzeNetwork工具计算拓扑参数, 筛选度、接近中心性、介数中心性均超中位数的核心靶点, 经MCODE插件聚类分析识别高连接度基因簇。

**2.5.3 “活性成分-疾病”靶点网络核心基因功能注释** 针对筛选的核心靶点, 使用clusterProfilerR包进行基因本体(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。借助微生信在线平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对富集结果进行可视化处理。

**2.5.4 伤科灵喷雾剂优势药效环节分析** 整合“活性成分-疾病”关联靶点网络、KEGG通路富集结果及复方/单味药靶标信息, 在Python环境中使用numpy、networkx等库, 计算伤科灵喷雾剂整体及各单味药对应靶点与特定药效环节(KEGG亚群)相关基因集合之间的平均最短路径长度, 借此量化评估复方/单味药与药效环节在生物网络层面的邻近程度。

**2.5.5 伤科灵喷雾剂优势药效靶点的临床病理敏感度分析** 从基因表达综合数据库(GEO)获取人膝骨关节炎临床样本的转录组测序数据。提取伤科灵喷雾剂前2位优势药效特征基因集, 用GSVAR

包对膝关节炎患者样本进行分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC)评估其对治疗反应的预测效能。通过 randomForestR 包构建分类模型,将数据集按 7:3 划分为训练集与测试集,并采用 caretR 包进行 10 折交叉验证评估性能;继而对各靶点在分类模型中的变量重要性(VariableImportance)进行排序确定其对膝关节炎病理敏感性的贡献度。取高重要性靶点与 MCODE 聚类靶点的交集,利用 GEO 数据绘制表达矩阵热图。

**2.5.6 分子对接验证** 从 MCODE 聚类分析核心靶点簇中,选取对膝关节炎病理敏感性贡献度高的靶点作为分子对接研究受体,并从蛋白质数据银行(PDB)数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载相应靶点蛋白晶体结构。

通过改进的蛋白质-配体对接工具(CB-Dock2)在线对接平台(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php/>)进行分子对接预测。以目标成分与靶点的预测结合能(DockingScore) $\leq -5$  kcal $\cdot$ mol $^{-1}$ (1 cal $\approx$  4.186 J)作为潜在结合活性的评价标准。

### 3 结果

**3.1 伤科灵喷雾剂化学成分鉴定** 伤科灵喷雾剂在正负离子模式下的基峰离子色谱,结合文献中相关单味药报道<sup>[18-28]</sup>、对照品比对及各单味药归属见增强出版附加材料。其中,正离子模式下鉴定出伤科灵喷雾剂中的 322 种化学成分,负离子模式下共鉴定出 314 种化学成分,经合并去重后,共计 410 种化学成分。

其中有 70 个成分来源于苗药见血飞、铁筷子和抓地虎(表 1 及增强出版附加材料)。另外,37 个成分来源于白及,29 个成分来源于草乌,51 个成分来源于莪术,40 个成分来源于马鞭草,34 个成分来源于三棱,95 个成分来源于山豆根,54 个成分来源于仙鹤草,其中有 22 个成分来自多味药材。从结构类别来看,主要包括黄酮类(如芹菜素、山柰酚等)、香豆素类(如仙鹤草内酯等)、萜类(如马鞭草苷、莪术内酯等)、有机酸类(如绿原酸、没食子酸、原儿茶酸等)及生物碱类(如苦参碱、乌头碱等)。有关鉴定得到的其他化合物详细信息,均见于增强出版附加材料。

**3.2 伤科灵喷雾剂潜在的活性成分及靶标预测**

基于伤科灵喷雾剂质谱化学成分分析结果,结合 ADMETlab3.0 平台对小分子药代动力学性质预测与筛选,最终鉴定出 225 种具有潜在成药性的活性成分。苗药中,见血飞含 22 个、铁筷子含 12 个、抓

地虎含 14 个潜在活性成分,共 48 种潜在的活性成分(表 2)。另外 7 种中药药材含有 177 个潜在的活性成分(增强出版附加材料)。这些潜在的活性成分主要包括黄酮类(如芹菜素、山柰酚、柚皮素、芒柄花素)、有机酸类(如月桂酸、肉豆蔻酸、原儿茶酸)及生物碱类(苦参碱、乌头碱)等。有机酸类水溶性良好,利于体内代谢与清除;黄酮类脂水分配性质平衡,吸收、分布及代谢稳定性优异;生物碱类因碱性影响膜通透性与组织分布,需关注其代谢转化及毒性风险。这些核心结构特性保障了成分良好 ADME 特性。通过 SwissTargetPrediction 对筛选出的活性成分进行靶标预测,共预测靶标 4 379 个,其中见血飞 567 个、铁筷子 269 个、抓地虎 440 个、白及 408 个、草乌 303 个、莪术 484 个、马鞭草 396 个、三棱 368 个、山豆根 642 个、仙鹤草 502 个(表 3)。

**3.3 伤科灵喷雾剂治疗膝关节炎“活性成分-疾病”关联靶点网络的构建及核心基因功能注释** 通过检索 GeneCards、OMIM 及 CTD 数据库,获取符合筛选条件的膝关节炎病理基因 768 个。将伤科灵喷雾剂药物靶标与膝关节炎病理基因集取并集,得到 1 751 个药物潜在作用靶点。基于 STRING 数据库获取潜在作用靶点的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)信息,并使用 Cytoscape 3.9.1 软件进行网络构建与可视化,经拓扑参数筛选得到核心靶点 608 个。使用 Cytoscape 中 MCODE 插件进行聚类分析,评分较高的 Cluster1(Score=76.286)包含了 105 个节点与 3 954 条边。对核心靶点 GO 与 KEGG 功能富集分析显示,GO 注释获得 4 568 条显著条目( $P < 0.05$ ),其中 3 923 条生物学过程(BP)条目,主要涉及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联信号通路的正调控、细胞对化学刺激的应答等;217 条细胞组分(CC)条目集中于膜筏、膜微域等;428 条分子功能(MF)条目则以丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性和转录共调节因子结合等为主。KEGG 通路富集结果按大类区分,各类中显著性最高的通路分别为破骨细胞分化、亚油酸代谢、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路及细胞衰老。排除癌症相关通路后,显著性前 50 位通路中,信号传导、免疫系统、神经系统和内分泌系统通路的核心基因数较多。KEGG 通路富集数量按降序排列为信号传导、内分泌系统、免疫系统和神经系统等,这些功能分类是伤科灵治疗膝关节炎潜在药效环节,见图 1。

**3.4 伤科灵喷雾剂治疗膝关节炎优势药效环节及临床病理敏感度分析** 整合伤科灵喷雾剂“单味

表1 伤科灵喷雾剂中见血飞、铁筷子和抓地虎的成分鉴定结果

Table 1 Component identification results of Jianxuefei, Tiekuzi and Zhuadihu in Shangkeling spray

序号	离子模式	名称	归属	序号	离子模式	名称	归属
1	[M+K] <sup>+</sup>	(S)-姜黄酮	C	36	[M+K] <sup>+</sup>	龙胆苦苷	C
2	[M+HCOO] <sup>-</sup>	[(3S)-3,7-二甲基辛-6-烯基]乙酸酯	A	37	[M+HCOO] <sup>-</sup>	嚏根草苷元3-乙酸酯	B
3	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	1,5-双(4-羟基-3-甲氧基苯基)-1,4-戊二烯-3-酮	C	38	[M+OH] <sup>+</sup>	嚏根草因	B
4	[M+Na] <sup>+</sup>	1-[(4-羟基苯基)甲基]-4-甲氧基菲-2,7-二醇	C	39	[M+HCOO] <sup>-</sup>	己醛	B
5	[M+K] <sup>+</sup>	1-顺式-5-顺式-大牛儿酮	C	40	[M-H] <sup>-</sup>	异嗪皮啶	B
6	[M+Cl] <sup>-</sup>	1-O-阿魏酰基-3-O-对香豆酰基甘油	C	41	[M-H] <sup>-</sup>	异甘草素	A
7	[M-e] <sup>+</sup>	2,7-二羟基-1-(对羟基苯甲酰基)-4-甲氧基-9,10-二氢菲	C	42	[M+H] <sup>+</sup>	异虎耳草素	A
8	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	2',4'-二羟基查尔酮	A	43	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	L-芳樟醇	B
9	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	2-庚酮	B	44	[M+HCOO] <sup>-</sup>	木犀草素四甲醚	C
10	[M+HCOO] <sup>-</sup>	2'-羟基-2,3,4',6'-四甲氧基查尔酮	A	45	[M+H] <sup>+</sup>	反亚油酸甲酯	B
11	[M+e] <sup>-</sup>	3,8a-二羟基-3,8-二甲基-5-异丙亚基-1,2,3a,4-四氢萘-6-酮	C	46	[M+HCOO] <sup>-</sup>	水杨酸甲酯	A
12	[M+HCOO] <sup>-</sup>	3-羟基苯基苯甲酸酯	A	47	[M+H] <sup>+</sup>	美昔得乐	A
13	[M-H] <sup>-</sup>	3-甲氧基-4-羟基苯甲酸	B	48	[M-H] <sup>-</sup>	桑色素	B
14	[M-H] <sup>-</sup>	4-O-阿魏酰奎宁酸	C	49	[M-H] <sup>-</sup>	肉豆蔻醚	A,B
15	[M-H] <sup>-</sup>	5,7-二羟基-3-(4'-羟基苯叉基)色满-4-酮	A	50	[M-H] <sup>-</sup>	蛇床子素	C
16	[M+Na] <sup>+</sup>	5,7-二甲氧基-3',4'-亚甲二氧基黄酮	A	51	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	王草质	B
17	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	5,7-二甲氧基黄酮	A	52	[M+K] <sup>+</sup>	对-聚伞花素	B
18	[M-e] <sup>+</sup>	5-羟基-7-甲氧基-3-(4-羟基苯叉基)色满-4-酮	A	53	[M-H] <sup>-</sup>	5,6,3',4'-四羟基-7-甲氧基黄酮	B
19	[M-e] <sup>+</sup>	7-羟基黄酮	C	54	[M-H] <sup>-</sup>	大黄素甲醚	C
20	[M-H] <sup>-</sup>	8,4'-二羟基-7-甲氧基异黄酮	C	55	[M+Li] <sup>+</sup>	Picrasinoside C	A
21	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	9-十六碳烯酸	B	56	[M+H] <sup>+</sup>	茵芹素	A
22	[M-H] <sup>-</sup>	环氧飞龙掌血内酯	A	57	[M-H] <sup>-</sup>	对甲基苯甲醛	C
23	[M+Na] <sup>+</sup>	环氧飞龙掌血内酯A	A	58	[M+K] <sup>+</sup>	大叶桉亭	A
24	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	蒿黄素	C	59	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	龙舌兰	A
25	[M+Na] <sup>+</sup>	红没药醇	B	60	[M-H] <sup>-</sup>	苏木酚	A
26	[M-H] <sup>-</sup>	Bonducellin	A	61	[M+HCOO] <sup>-</sup>	苏木酮B	A
27	[M+K] <sup>+</sup>	卡达烯	B	62	[M-H] <sup>-</sup>	东莨菪内酯	B
28	[M+HCOO] <sup>-</sup>	Caesalmin B	A	63	[M+OH] <sup>+</sup>	茵芋碱	A,C
29	[M+e] <sup>-</sup>	白屈菜碱	A	64	[M+HCOO] <sup>-</sup>	茵芋苷	A,C
30	[M+HCOO] <sup>-</sup>	金圣草黄素	C	65	[M-H] <sup>-</sup>	硬脂酸	B
31	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	香茅醇	A	66	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	琥珀酸	B
32	[M+Na] <sup>+</sup>	左旋箭毒碱	C	67	[M+Li] <sup>+</sup>	当药黄素	C
33	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	二氢白屈菜红碱	A	68	[M+CH <sub>3</sub> COO] <sup>-</sup>	飞龙掌血内酯	A
34	[M-H] <sup>-</sup>	十三酸乙酯	C	69	[M+Na] <sup>+</sup>	飞龙掌血	A
35	[M+Na] <sup>+</sup>	呋喃二烯	C	70	[M-H] <sup>-</sup>	反式对香豆酸	C

注:A.见血飞;B.铁筷子;C.抓地虎

药-活性成分-核心靶点”网络显示,山豆根、见血飞、仙鹤草、莪术、抓地虎、白及、马鞭草、三棱、草乌及铁筷子分别贡献300、295、257、234、232、200、193、

173、149及133个核心靶点。基于平均最短路径的网络拓扑分析结果表明,伤科灵喷雾剂与“发育与再生”的网络邻近度最高;解析单味药作用模式发

表2 伤科灵喷雾剂中见血飞、铁筷子、抓地虎的潜在活性成分

Table 2 Potential active components of Jianxuefei, Tiekuzi and Zhuadihu in Shangkeling Spray

序号	潜在活性成分	QED(>0.3)	20%生物利用度(<0.7)	序号	潜在活性成分	QED(>0.3)	20%生物利用度(<0.7)
1	[(3S)-3,7-二甲基辛-6-烯基]乙酸酯	0.483	0.066 4	25	9-十六碳烯酸	0.356	0.535 6
2	2',4'-二羟基查尔酮	0.64	0.077 6	26	红没药醇	0.706	0.081 9
3	2'-羟基-2,3,4',6-四甲氧基查尔酮	0.613	0.082 0	27	卡达烯	0.629	0.108 8
4	3-羟基苜蓿基甲酸酯	0.821	0.126 4	28	己醛	0.388	0.353 9
5	5,7-二羟基-3-(4'-羟基苜蓿基)色满-4-酮	0.7	0.394 3	29	异秦皮啶	0.78	0.408 4
6	5,7-二甲氧基-3',4'-亚二甲氧基黄烷酮	0.862	0.000 4	30	反亚油酸甲酯	0.614	0.136 0
7	5,7-二甲氧基黄酮	0.738	0.055 6	31	桑色素	0.464	0.155 8
8	5-羟基-7-甲氧基-3-(4-羟基苜蓿基)色满-4-酮	0.834	0.172 3	32	对-聚伞花素	0.553	0.228 9
9	环氧飞龙掌血内酯A	0.385	0.412 2	33	东莨菪内酯	0.695	0.621 0
10	Bonducellin	0.86	0.489 1	34	琥珀酸	0.544	0.010 8
11	Caesalmin B	0.745	0.414 5	35	(S)-姜黄酮	0.51	0.022 8
12	香茅醇	0.607	0.041 6	36	1-[(4-羟基苜蓿基)甲基]-4-甲氧基苜蓿-2,7-二醇	0.47	0.642 9
13	二氢白屈菜红碱	0.693	0.032 0	37	1-顺式-5-顺式-大牛儿酮	0.436	0.128 5
14	异甘草素	0.583	0.488 9	38	2,7-二羟基-1-(对羟基苜蓿基)-4-甲氧基-9,10-二氢菲	0.617	0.352 0
15	肉豆蔻醚	0.687	0.424 6	39	3,8a-二羟基-3,8-二甲基-5-异丙亚基-1,2,3a,4-四氢萘-6-酮	0.648	0.218 7
16	Picrasinoside C	0.38	0.169 6	40	7-羟基黄酮	0.708	0.212 8
17	大叶桉亭	0.678	0.543 6	41	8,4'-二羟基-7-甲氧基异黄酮	0.756	0.298 8
18	龙舌兰	0.579	0.532 1	42	蒿黄素	0.688	0.012 1
19	茵芋碱	0.723	0.224 6	43	金圣草黄素	0.672	0.414 7
20	茵芋苷	0.528	0.635 0	44	龙胆苦苷	0.344	0.071 4
21	飞龙掌血内酯	0.813	0.278 8	45	木犀草素四甲醚	0.707	0.124 8
22	飞龙掌血	0.395	0.188 6	46	大黄素甲醚	0.715	0.014 9
23	2-庚酮	0.512	0.128 9	47	对甲基苯甲醛	0.516	0.203 9
24	3-甲氧基-4-羟基苜蓿基甲酸	0.693	0.155 7	48	当药黄素	0.33	0.437 3

现,药物整体及各单味药可能通过调控“发育与再生”“细胞生长与死亡”“免疫系统”和“神经系统”等模块发挥核心药效。基于GEO数据集(GSE51588,含膝骨关节炎40例与健康样本10例)的GSVA分析表明,“发育与再生”及“细胞生长与死亡”模块中的特征性靶点对膝骨关节炎的反应良好(AUC=0.79)。通过随机森林算法对该数据集建模,预测准确率达到95%。选取VariableImportance较高的基因与MCODE核心基因簇取交集,得到33个靶点的特征集。基于GSE51588表达矩阵的聚类热图表明,这33个靶点可较好区分膝骨关节炎患者与健康人群。另外,伤科灵喷雾剂的消肿止痛功效,可能与免疫

系统和神经系统两大药效环节密切相关。梳理这两个药效环节相关KEGG通路发现,富集靶点最显著的是Toll样受体(TLR)信号通路和神经营养因子信号通路。因此,伤科灵喷雾剂可能通过调控TLR和神经营养因子等信号通路实现消肿止痛功效。这些结果证实该特征基因集对病理敏感性的指示作用及作为伤科灵喷雾剂核心作用靶点的可靠性(图2)。

**3.5 基于分子对接技术挖掘伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎的核心靶点及活性成分** 基于前述特征基因集,构建单味药与特征基因的互作网络。经蛋白网络拓扑分析,从特征基因集中筛选出度值前10的

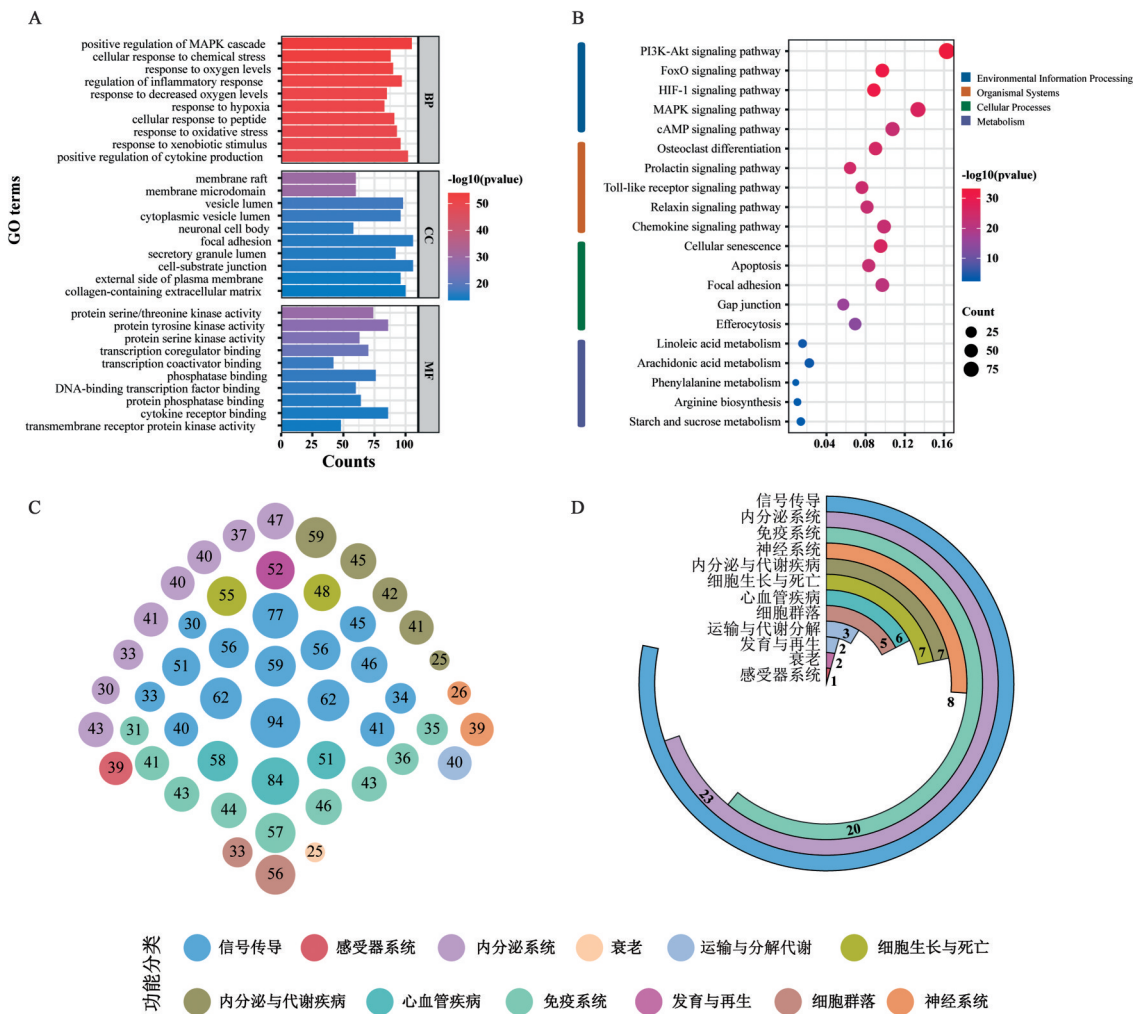
表3 伤科灵喷雾剂的“中药-成分-靶标”的基本信息

Table 3 Information of "traditional Chinese medicine-components-targets" of Shangkeling spray

单味药	潜在的活性成分数量	靶标数量
见血飞	22	567
铁筷子	12	269
抓地虎	14	440
白及	17	408
草乌	12	303
莪术	37	484
马鞭草	24	396
三棱	20	368
山豆根	44	642
仙鹤草	23	502

靶点,包括 Jun 蛋白(JUN)、白细胞介素-6(IL-6)、蛋

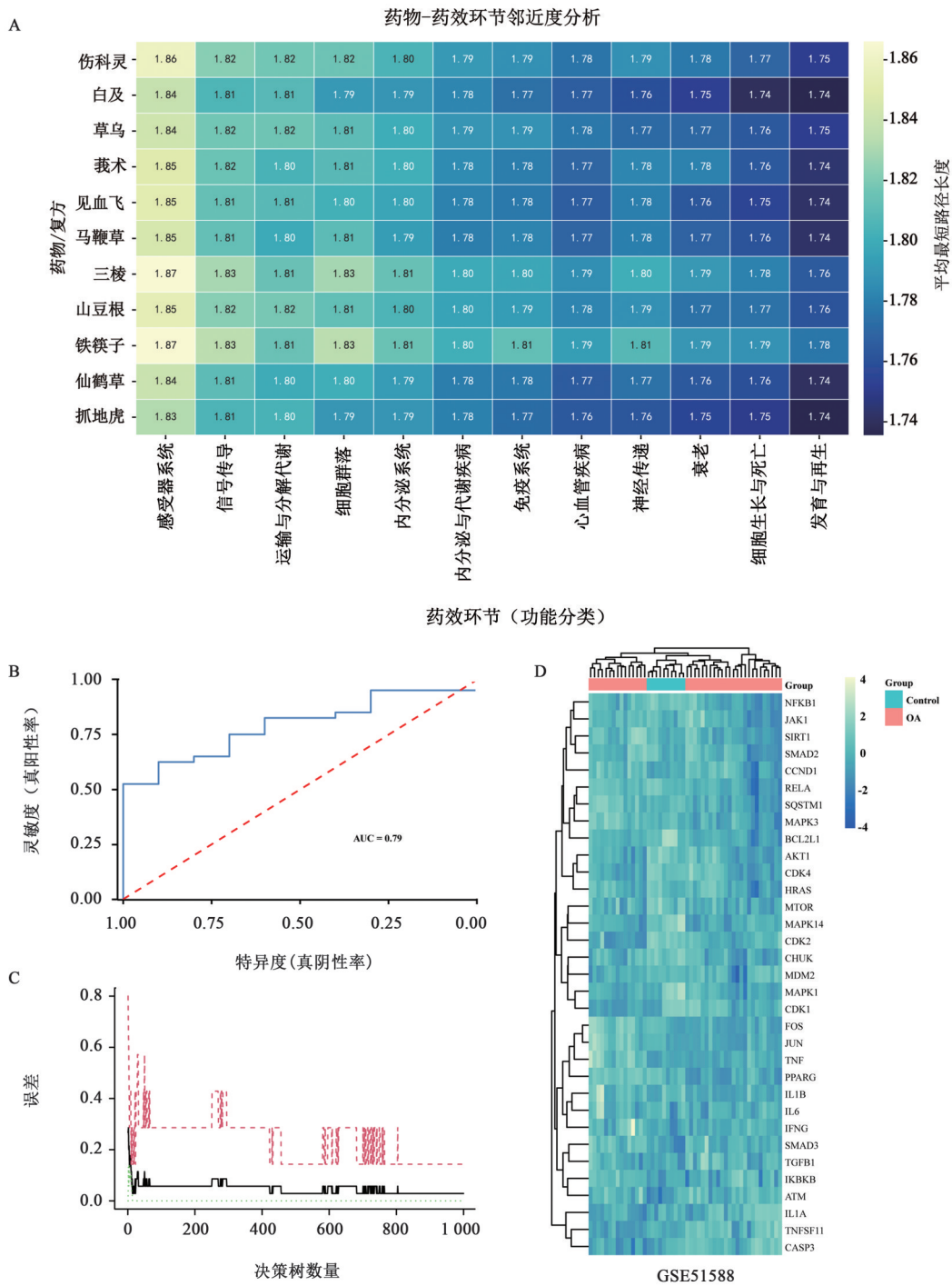
白激酶 B1(Akt1)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、核转录因子- $\kappa$ B 亚基 p65(RELA)、核转录因子- $\kappa$ B1(NF- $\kappa$ B1)、细胞周期蛋白 D<sub>1</sub>(Cyclin D<sub>1</sub>)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、肿瘤坏死因子(TNF)及 Fos 原癌基因蛋白(FOS),与伤科灵中药单体中代表性的活性成分进行了分子对接。结果显示,伤科灵喷雾剂代表性活性成分与上述靶标形成的 200 组配体-靶点对中,191 组结合能  $< -5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ,表明其普遍具备强结合潜力。其中,白及醇 A、乌头碱、次乌头碱、莪术酮、莪术烯、芹菜素、茵芋碱、飞龙掌血内酯、齐墩果酸、马鞭草苷、芒柄花素、山柰酚、苦参碱、氧化苦参碱、异嗪皮啶、东莨菪内酯、桑色素、没食子酸、原儿茶酸及柚皮素能够与 JUN、IL-6、Akt1、Caspase-3、RELA、NF- $\kappa$ B1、CCND1、mTOR、TNF 及 FOS 这 10 个关键靶点的功能域紧密结合。分子对接



注:A.GO富集结果BP、CC、MF中显著性前10条目;B.KEGG富集结果中显著性前20的通路;C.KEGG通路富集结果中显著性前50的通路功能分类及基因数量统计,其中节点各代表一条通路,颜色为通路的功能分类,数字为通路富集到的基因数量;D.KEGG富集结果

图1 “伤科灵-膝骨关节炎”核心靶点功能注释

Fig. 1 Functional annotation of core targets for "Shangkelin-knee osteoarthritis"



注:A.伤科灵喷雾剂及单体靶点网络到各药效环节靶点网络的平均最短路径;B.核心基因对GSE51588转录组数据中健康与膝骨关节炎患者的反应敏感性ROC曲线;C.随机森林算法的核心靶点建模及评价;D.GSE51588转录组数据的核心靶点表达水平热图及聚类分析

图2 伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎药效分析

Fig. 2 Pharmacodynamic analysis of Shangkelin spray in treatment of knee osteoarthritis

结果热图与每种中药中与靶点结合较好的分子-蛋白构象见增强出版附加材料。

#### 4 讨论

本研究围绕伤科灵喷雾剂治疗膝骨关节炎的物质基础和作用机制展开研究,采用“活性成分-靶点-通路”多维解析策略,揭示了其多成分协同、多靶

点调控的作用模式。通过UPLC-MS技术全面表征并解析该喷雾剂的化学成分,共鉴定出410个化学成分。基于ADME药代动力学参数筛选,得到225个具有潜在成药活性的成分,其中黄酮类、有机酸类和生物碱类占多数,可能是治疗膝骨关节炎的关键活性成分。

通过网络药理学分析,本研究阐明了伤科灵喷雾剂中关键药材见血飞、抓地虎、草乌、山豆根、白及、莪术、马鞭草等在调控膝骨关节炎核心病理环节中的重要作用。这些药材的活性成分主要作用于“发育与再生”“细胞生长与死亡”、免疫系统和神经系统等膝骨关节炎优势药效环节。这一发现与既往临床实践和实验研究的结论一致:其中,苗族药见血飞药液对外伤性肿痛患者具有良好的治疗效果,同时铁筷子醇提物具有外周及中枢镇痛作用。草乌具有祛风除湿、散寒止痛的功效<sup>[27]</sup>,其主要活性成分生物碱(如乙酰乌头碱)可缓解膝骨关节炎患者的疼痛,减少软骨退化并抑制滑膜炎炎症<sup>[29]</sup>。山豆根的活性成分氧化苦参碱,通过增强Nrf2信号通路、抑制NF- $\kappa$ B信号通路,有效减轻炎症反应,减少细胞外基质降解,进而对软骨细胞起到的保护作用,延缓其损伤进程<sup>[30]</sup>。白及以收敛固涩、散结消肿等功效著称,并在临床上取得了较好的抗炎效果<sup>[31]</sup>。体内实验证实三棱莪术对骨关节炎模型大鼠具有确切疗效。其核心作用机制是改善机体免疫并促进局部血液循环,从而缓解关节炎和病理损伤<sup>[32]</sup>。马鞭草中的活性成分马鞭草苷可有效地治疗骨关节炎<sup>[33]</sup>。其通过靶向P2X7R表达,调控基质金属蛋白酶,前列腺素E<sub>2</sub>的产生和下调NF- $\kappa$ B信号通路,从而抑制膝骨关节炎大鼠的炎性细胞因子分泌。而仙鹤草水提物被发现能显著促进组织修复与伤口愈合<sup>[34]</sup>。本研究揭示伤科灵喷雾剂在膝骨关节炎治疗中的作用与“发育与再生”“细胞生长与死亡”、免疫系统和神经系统等密切相关。揭示了可能通过免疫与神经系统抗炎消肿止痛缓解关节炎与疼痛。进而作用于“发育与再生”通路,激活修复再生机制促进组织修复;同时调控“细胞生长与死亡”维持细胞稳态,避免异常凋亡或增殖干扰修复,最终协同实现膝骨关节炎治疗效果。综上所述,伤科灵喷雾剂可能从多个药效环节改善膝骨关节炎,为其基础研究提供了方向。

网络药理学与分子对接研究发现,伤科灵喷雾剂的关键活性成分白及醇A、芒柄花素、桑色素、氧化苦参碱、乌头碱、没食子酸、莪术酮、芹菜素、柚皮素、齐墩果酸等可与JUN、IL-6、Akt1、Caspase-3、RELA、NF- $\kappa$ B1、CCND1、mTOR、TNF和FOS这10个关键靶点的功能域紧密结合。这些靶点广泛参与神经传递、免疫调节、组织发育与再生及细胞生长死亡等核心生物学过程,与膝骨关节炎的复杂病理机制密切相关,协同驱动关节退变。KEGG与

药效关联优势环节分析发现,这些靶点及其所在通路存在显著的交互作用。炎症核心因子TNF/IL-6可激活NF- $\kappa$ B(RELA/NFKB1)和AP-1(FOS/JUN)转录复合物,进而上调基质金属蛋白酶(MMPs)及IL-6等促炎因子,形成炎症-分解代谢正反馈循环<sup>[35-36]</sup>。PI3K/Akt/mTOR通路起枢纽作用<sup>[37]</sup>;PI3K激活Akt1后,一方面磷酸化NF- $\kappa$ B抑制因子激酶(IKK)促进NF- $\kappa$ B核转位以放大炎症;另一方面激活mTOR,抑制自噬并诱导Caspase-3依赖性凋亡,同时上调CCND1加速软骨细胞异常增殖/衰老,驱动关节退变。FOS与活化T细胞核因子1(NFATc1)形成复合物激活破骨细胞基因[如抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)、组织蛋白酶K(CTSK)]<sup>[38]</sup>;PI3K/Akt1则通过磷酸化糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )稳定NFATc1,协同促进骨吸收<sup>[39]</sup>。同时伤科灵喷雾剂还可能通过激活Trk受体通路(TrkA、TrkB、TrkC),调节MAPK/细胞外调节蛋白激酶(ERK)、PI3K/Akt、磷脂酶C- $\gamma$ (PLC- $\gamma$ )等信号通路,改善神经系统的应激状态并缓解疼痛。上述表明,膝骨关节炎是多靶点、多通路交织的复杂疾病网络。然而,现有研究多聚焦单一成分,对中药复方中多成分协同作用的探讨相对不足。本研究基于网络药理学和分子对接技术,通过构建“活性成分-核心靶点-信号通路-药效环节”的关联网络,阐释伤科灵喷雾剂干预膝骨关节炎的潜在的作用机制,其可同时缓解炎症、凋亡及软骨破坏,从而促进组织修复与再生。

综上所述,本研究利用UPLC-MS技术解析了伤科灵喷雾剂的化学成分。结合网络药理学与分子对接技术,初步明确其主要活性成分及其治疗膝骨关节炎的潜在作用靶点,为理解伤科灵喷雾剂改善膝骨关节炎的整合效应及分子机制提供了重要的方向和理论基础。尽管本研究为阐明伤科灵喷雾剂的作用机制提供了有价值的信息,但仍存在一定局限。网络药理学预测和分子对接的结果源于计算模拟和数据库挖掘,需后续的体内和体外。虽然识别了关键通路间的交互作用,但该喷雾剂对通路动态平衡的精确调控及在膝骨关节炎不同病理阶段的作用差异仍需探索。总之,本研究为探索伤科灵喷雾剂改善膝骨关节炎的物质基础与分子机制奠定了基础,为后续研究及新药研发提供了有益参考。

【利益冲突】 王继刚为本刊编委,未参与文章的审校环

节,本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [ 1 ] PENG X, CHEN X, ZHANG Y, et al. Advances in the pathology and treatment of osteoarthritis[J]. J Adv Res, 2025, 78:257-283.
- [ 2 ] DU X, LIU Z, TAO X, et al. Research progress on the pathogenesis of knee osteoarthritis[J]. Orthop Surg, 2023, 15(9):2213-2224.
- [ 3 ] CAO F, XU Z, LI X X, et al. Trends and cross-country inequalities in the global burden of osteoarthritis, 1990-2019: A population-based study [J]. Ageing Res Rev, 2024, 99: 102382.
- [ 4 ] ZHOU G, ZHANG G, ZHANG X, et al. Research progress in single-herb Chinese medicine and compound medicine for knee osteoarthritis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2024, 27(15):2180-2186.
- [ 5 ] 周学儒,吴声忠. 伤科灵在内外踝骨折并三角韧带损伤的治疗探析[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(2):8-9.  
ZHOU X R, WU S Z. Analysis of the treatment of internal and external malleolus fractures with triangular ligament injury by Shangke Ling[J]. NeiMongu J Tradit Chin Med, 2015, 34(2):8-9.
- [ 6 ] 宋锁行. 伤科灵喷雾剂在临床骨科中的应用[J]. 临床医药实践, 2005, 14(12):929.  
SONG S X. Application of Shangke Ling spray in clinical orthopedics[J]. Proc Clin Med, 2005, 14(12):929.
- [ 7 ] 叶卫国,薛容花,黄海帆,等. 伤科灵喷雾剂在Ⅱ度烧伤患者的疗效观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(6):608-609.  
YE W G, XUE R H, HUANG H F, et al. Observation on the curative effect of Shangke Ling spray in patients with Ⅱ degree burns[J]. Guide China Med, 2013, 11(6):608-609.
- [ 8 ] 宋艳丽,何晓玲. 伤科灵喷雾剂治疗带状疱疹的疗效分析[J]. 中国处方药, 2021, 19(10):116-117.  
SONG Y L, HE X L. Efficacy analysis of Shangke Ling spray in treating herpes zoster[J]. J China Prescr Drug, 2021, 10: 116-117.
- [ 9 ] 何晓玲,刘道兵. 伤科灵治疗急性慢性软组织损伤的疗效及安全性[J]. 中国处方药, 2021, 19(9):156-157.  
HE X L, LIU D B. Efficacy and safety of Shangke Ling in the treatment of acute and chronic soft tissue injuries[J]. J China Prescr Drug, 2021, 19(9):156-157.
- [ 10 ] ZONG H, WANG C, HE D, et al. Integrated UPLC-MS/MS and UPLC-Q-TOF-MS/MS analysis to reveal pharmacokinetics, tissue distribution, metabolism, and excretion of sipeimine in rats[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1595731.
- [ 11 ] WU Q, OU C, WANG J, et al. Jiawei Kongsheng Zhenzhong pill: marker compounds, absorption into the serum (rat), and Q-markers identified by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1328632.
- [ 12 ] ZHAI Y, LIU L, ZHANG F, et al. Network pharmacology: A crucial approach in traditional Chinese medicine research[J]. Chin Med, 2025, 20(1):8.
- [ 13 ] PINZI L, RASTELLI G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4331.
- [ 14 ] ZHANG Y, LI X, SHI Y, et al. ETCM v2. 0: An update with comprehensive resource and rich annotations for traditional Chinese medicine[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(6):2559-2571.
- [ 15 ] 魏朝法,朱利婉,兰晓燕,等. 基于UPLC-Q-TOF-MS结合UNIFI及数据库快速表征鉴定广藿香中非挥发性成分[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14):3826-3838.  
WEI C F, ZHU L W, LAN X Y, et al. Rapid characterization and identification of non-volatile components in Pogostemon cablin (Blanco) Benth. by UPLC-Q-TOF-MS combined with UNIFI and database[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(14):3826-3838.
- [ 16 ] CHANG H, LV S, YUAN T, et al. Identification and analysis of chemical constituents and rat serum metabolites in gushuling using UPLC-Q-TOF/MS coupled with novel informatics UNIFI platform [J]. Evid Based Complement Alternat Med 2021, doi: 10. 1155/2021/2894306.
- [ 17 ] 李珊珊,钟余特,向小梅,等. 经典名方人参五味子汤治疗脾肺气虚证的药效物质基础和作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(8):31-39.  
LI S S, ZHONG Y T, XIANG X M, et al. Analysis of the pharmacodynamic material basis and mechanism of action of the classic prescription Renshen Wuweizi decoction in treating spleen-lung Qi deficiency syndrome[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(8):31-39.
- [ 18 ] 李荣胜,李师仰,刘伟,等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS技术的仙鹤草化学成分分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2025, 42(4):343-357.  
LI R S, LI S Y, LIU W, et al. Chemical composition analysis of *Agrimonia pilosa* Ledeb. based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS[J]. J Shenyang Pharm Univ, 2025, 42(4): 343-357.
- [ 19 ] 张慧兰,郭文晖,王旭,等. 仙鹤草化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药, 2023, 54(16):5399-5409.  
ZHANG H L, GUO W H, WANG X, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Agrimonia pilosa* Ledeb and predictive analysis of its quality marker (Q-Marker) [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(16):5399-5409.
- [ 20 ] 刘志雄,刘祝祥. 超临界CO<sub>2</sub>萃取腊梅籽化学成分研究[J]. 中药材, 2008, 31(7):992-995.  
LIU Z X, LIU Z X. Study on chemical constituents of *Chimonanthus praecox* seeds extracted by supercritical CO<sub>2</sub> [J]. J Chin Med Mater, 2008, 31(7):992-995.
- [ 21 ] 莫嘉玮,雷嘉昕,姜梦涵,等. 中药“山豆根”化学成分与药理活性研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, doi:21. 1546. R.

20250416. 1735. 003.
- MO J W, LEI J X, JIANG M H, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of traditional Chinese medicine "Shandougen" (*Euchresta japonica* Hook. f. ex Regel)[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, doi:21. 1546. R. 20250416. 1735. 003.
- [22] 秦聪聪,张诗敏,王亚男,等. 马鞭草的炮制历史沿革,化学成分及药理作用研究进展[J]. *世界中医药*, 2024, 19(21): 3326-3340.
- QIN C C, ZHANG S M, WANG Y N, et al. Research progress on processing historical evolution, chemical constituents, and pharmacological effects of *Verbena officinalis* L [J]. *World Chin Med*, 2024, 19(21): 3326-3340.
- [23] 张兰军. 九羽见血飞的化学成分研究[D]. 昆明: 云南师范大学, 2025.
- ZHANG L J. Study on the chemical constituents of *Caesalpinia enneaphylla* Roxb [D]. Kunming: Yunnan Normal University, 2025.
- [24] 刘金梅,安兰兰,刘刚,等. 白及化学成分和药理作用研究进展与质量标志物预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 28-37.
- LIU J M, AN L L, LIU G, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Bletilla striata* (Thunb.) Rehb. f. and predictive analysis of quality markers[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(6): 28-37.
- [25] 秦聪聪,杜沁圆,展照双,等. 莪术挥发油化学成分及其药理作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(1): 108-116.
- QIN C C, DU Q Y, ZHAN Z S, et al. Chemical constituents and pharmacological effects of the volatile oil from *Curcuma phaeocaulis* Val [J]. *J Basic Chin Med*, 2024, 30(1): 108-116.
- [26] 吴西,袁铭铭,熊晓丽,等. 草乌的化学成分与药理作用研究进展[J]. *药品评价*, 2021, 18(24): 1534-1536.
- WU X, YUAN M M, XIONG X L, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Aconitum kusnezoffii* Rehb [J]. *Drug Eval*, 2021, 18(24): 1534-1536.
- [27] 敖登其木格,张小峰,特格喜白音,等. 草乌叶生物碱成分及其抗炎活性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(10): 140-145.
- AODENGQIMUGE, ZHANG X F, TEGEXIBAYIN, et al. Study on alkaloid constituents and anti-inflammatory activity of *Aconitum kusnezoffii* Rehb. leaves [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(10): 140-145.
- [28] 王新胜,吴启南,陈广云,等. 三棱化学成分与质量评价的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(15): 1417-1420.
- WANG X S, WU Q N, CHEN G Y, et al. Research progress on chemical constituents and quality evaluation of *Sparganium stoloniferum* Buch.-Ham. [J]. *China Pharm*, 2013, 24(15): 1417-1420.
- [29] XIAO M, ZHANG J, WU J, et al. Microneedles containing *Cucumaria frondosa* polysaccharides and 3-acetylaconitine exert analgesic, anti-inflammatory and chondroprotective activity for knee osteoarthritis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 28(1): 136204.
- [30] ZHOU K, LIU D, JIN Y, et al. Oxymatrine ameliorates osteoarthritis via the Nrf2/NF- $\kappa$ B axis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 380: 110539.
- [31] 陈祺,闵清,白育庭. 白及活性成分的作用及其应用的研究进展[J]. *湖北科技学院学报: 医学版*, 2025, 39(3): 262-265.
- CHEN Q, MIN Q, BAI Y T. Research progress on the effects and applications of active ingredients from *Bletilla striata* (Thunb.) Rehb. f. [J]. *J Hubei Univ Sci Technol: Med Sci*, 2025, 39(3): 262-265.
- [32] 欧阳峰松,向忠军,熊瑛,等. 三棱莪术汤对骨关节炎大鼠免疫功能和血液循环的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7): 1670-1673.
- OUYANG F S, XIANG Z J, XIONG Y, et al. Effects of Sanleng Ezhu decoction on immune function and blood circulation in rats with osteoarthritis [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(7): 1670-1673.
- [33] MA H, QIN S, ZHAO S. Osteoarthritis is prevented in rats by verbascoside via nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) pathway downregulation[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921276.
- [34] VASILENKO T, KOVAC I, SLEZAK M, et al. *Agrimonia eupatoria* L. aqueous extract improves skin wound healing: An *in vitro* study in fibroblasts and keratinocytes and *in vivo* study in rats [J]. *In Vivo*, 2022, 36(3): 1236-1244.
- [35] ZHAI T, WANG J, CHEN Y, et al. Icaritin induces chondrocyte degeneration via activation of the NF- $\kappa$ B signalling pathway and reduces the inflammation factor expression induced by lipopolysaccharide [J]. *Immunology*, 2025, 175(1): 76-83.
- [36] CHEN C, LI L, LIU X, et al. 23-O-acetylshengmanol-3-O- $\alpha$ -L-arabinoside alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibiting I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B and MAPK/AP-1 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115725.
- [37] SUN K, LUO J, GUO X, et al. The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: A narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4): 400-409.
- [38] KIM S C, GU D R, YANG H, et al. Polysaccharides from *Psoralea corylifolia* seeds suppress osteoclastogenesis and alleviate osteoporosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 315(2): 144423.
- [39] ZHAO S, KONG F Q, JIE J, et al. Macrophage MSR1 promotes BMSC osteogenic differentiation and M2-like polarization by activating PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway [J]. *Theranostics*, 2020, 10(1): 17-35.

[责任编辑 孙丛丛]