基于血清药物化学与网络药理学的鸡骨草和毛鸡骨草抗肝炎作用机制研究Δ

周巧雯[1*]，王　雪[1]，黄明娟[1]，黎　理[1]，陈文雅[1]，王峥涛[2]，张紫佳[2]，樊兰兰[1#]（1.广西中医药大学药学院，南宁 530200；2.上海中医药大学中药研究所上海市复方中药重点实验室，上海　201203）

中图分类号　R284；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）22-2772-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.04

摘　要　目的　比较鸡骨草与毛鸡骨草抗肝炎的作用机制。**方法**　将SD大鼠随机分为空白组、鸡骨草给药组和毛鸡骨草给药组，每组10只。各组分别于灌胃24 g/kg相应药物（以生药量计）或水5、15、30 min及1、1.5、2、4、6、8、12 h时，采集大鼠眼眶静脉血，采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术鉴定含药血清中的原型成分；利用网络药理学方法，预测鸡骨草与毛鸡骨草抗肝炎的活性成分、关键靶点及信号通路；利用分子对接技术验证活性成分与关键靶点的结合活性。**结果**　在鸡骨草、毛鸡骨草含药血清中分别鉴定出35种原型成分，其中24种为共有成分。鸡骨草中的acetylanguidine、大黄素甲醚、大豆皂苷A_3和大豆皂苷Ⅰ等活性成分，以及毛鸡骨草中的维采宁3、acetylanguidine、大豆皂苷Ⅰ和夏佛塔苷等活性成分，均作用于类固醇受体共激活因子、磷脂酰肌醇4，5-二磷酸3-激酶催化亚基α、表皮生长因子受体（EGFR）和蛋白激酶B1（Akt1）等关键靶点，通过调控癌症相关信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性以及磷脂酰肌醇3激酶-Akt（PI3K-Akt）通路，发挥抗肝炎作用，且活性成分与关键靶点的结合能均小于－5 kJ/mol。**结论**　鸡骨草与毛鸡骨草抗肝炎的活性成分存在差异，但其作用机制相似，二者可能均通过调控癌症相关信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性以及PI3K-Akt通路发挥抗肝炎作用。

关键词　鸡骨草；毛鸡骨草；抗肝炎；血清药物化学；网络药理学；分子对接；作用机制

Study on the anti-hepatitis mechanism of *Abrus pulchellus* subsp. *cantoniensis* (Hance) Verdc. and *Abrus pulchellus* subsp. *mollis* (Hance) Verdc. based on serum pharmacochemistry and network pharmacology

ZHOU Qiaowen[1], WANG Xue[1], HUANG Mingjuan[1], LI Li[1], CHEN Wenya[1], WANG Zhengtao[2], ZHANG Zijia[2], FAN Lanlan[1] (1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Compound Chinese Medicines, Institute of Chinese Materia Medica, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To compare the anti-hepatitis mechanisms of *Abrus pulchellus* subsp. *cantoniensis* (Hance) Verdc. (AC) and *Abrus pulchellus* subsp. *mollis* (Hance) Verdc. (AM). **METHODS** SD rats were randomly divided into blank group, AC-treated group, and AM-treated group, with each group consisting of 10 rats. The rats' orbital venous blood was collected at 5, 15, 30 minutes, and 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 hours after gavage administration of 24 g/kg of the corresponding drug (calculated by crude drug) or water, respectively. Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry technology was utilized to identify the prototype components present in the serum. The network pharmacology method was adopted to predict the anti-hepatitis active components, key targets, and signaling pathways of AC and AM. Additionally, molecular docking technology was utilized to verify the binding activity of the core active components with key targets. **RESULTS** A total of 35 prototype components migrating to the blood of AC and AM were identified in the serum of administered rats, among which 24 were common components. The active components in AC, such as acetylanguidine, physcion, soyasaponin A_3 and soyasaponin Ⅰ, as well as those in AM, including vicenin 3, acetylanguidine, soyasaponin Ⅰ and schaftoside, all acted on key targets such as steroid receptor coactivator, phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, epidermal growth factor receptor (EGFR), and protein kinase B1 (Akt1). These components modulated pathways in cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, and the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-Akt pathway, thereby exerting anti-hepatitis effects. Furthermore, the binding energies between these active components and their key targets

Δ **基金项目** 国家自然科学基金项目（No.82360739）；广西科技计划项目（No.桂科AA23023035）；广西壮族自治区高校黄大年式教师团队“中药学传承创新教师团队”项目（No.桂教教师〔2023〕31号）；广西中医药大学-柳药集团青年科技创新能力提升计划专项（No.YXY0000303）；上海市复方中药重点实验室（上海中医药大学）开放基金项目（No.2023OPCCMSHUTCM-06）

＊ **第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药分析。E-mail：2834645195@qq.com

通信作者 教授，博士生导师。研究方向：中药、民族药质量控制。E-mail：fanll2015@gxtcmu.edu.cn

were all less than −5 kJ/mol. **CONCLUSIONS** There are differences in the active components of AC and AM against hepatitis, but their mechanisms of action are similar. Both may exert their anti-hepatitis effects through pathways in cancer, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, and the PI3K-Akt pathway.

KEYWORDS *Abrus pulchellus* subsp. *cantoniensis* (Hance) Verdc.; *Abrus pulchellus* subsp. *mollis* (Hance) Verdc.; anti-hepatitis; serum pharmacochemistry; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

鸡骨草为豆科植物广州相思子 *Abrus pulchellus* subsp. *cantoniensis*（Hance）Verdc.的干燥全株，又名小叶鸡骨草、黄头草和黄仔强等，性凉，味甘、微苦，具有利湿退黄、清热解毒、疏肝止痛的功效，主要分布于我国广东、广西等地，系广西“桂十味”道地药材[1]。毛鸡骨草为同属植物毛相思子 *Abrus pulchellus* subsp. *mollis*（Hance）Verdc.的干燥不含豆荚的全草，又名大叶鸡骨草、蜻蜓藤和油甘藤等，具有疏肝利胆、清热解毒之功效，临床用于治疗急慢性肝炎、肝硬化腹水等症，现被收载于广东和广西的地方标准中[2-3]。

毛鸡骨草与鸡骨草因性状、成分（富含黄酮、三萜及生物碱类成分）及功效（具有抗肝炎、降脂等药理作用）相似，民间存在混用现象，市场亦常混杂销售，部分鸡骨草制剂（如用于治疗急慢性肝炎的鸡骨草胶囊）也以毛鸡骨草为原料药[4]。究其原因，野生鸡骨草资源日渐匮乏，难以满足临床与产业需求，加之毛鸡骨草价廉高产，进一步加剧了二者的混用。针对这一现状，若能明确二者的活性成分，并以此为基础找出其在关键靶点与作用机制上的差异，探索毛鸡骨草作为鸡骨草替代资源的可行性，不仅可以减少品种混淆问题，还能促进毛鸡骨草的合理开发利用。

血清药物化学是通过液相色谱-质谱联用技术分析给药后血浆中的化学成分，筛选鉴定中药入血活性成分的技术；网络药理学技术通过构建成分-靶点-疾病网络来预测活性成分所对应的疾病相关靶点与通路；分子对接技术则可模拟验证活性成分与核心靶点的结合活性。三者联用可系统解析中药的活性成分与作用机制，从而为中药现代化研究提供有力支撑[5]。鉴于此，本研究采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用（UPLC-Q-TOF/MS）技术分析大鼠口服鸡骨草和毛鸡骨草后血清中的原型成分，以明确二者潜在的活性成分；随后，基于所鉴定的入血成分，采用网络药理学技术预测二者抗肝炎的核心活性成分、关键靶点与作用机制；最后，运用分子对接技术验证核心活性成分与关键靶点的结合能力，比较鸡骨草与毛鸡骨草抗肝炎作用机制的差异，旨在为二者的合理应用提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

Dionex Ultimate 3000型UPLC仪购自美国Thermo Fisher Scientific公司；Bruker impact HD Q-TOF型高分辨飞行时间质谱仪购自德国Bruker公司；D3024R型台式高速冷冻离心机购自德国Eppendorf公司；Milli-Q型超纯水仪购自美国Millipore公司；ME204/02型分析天平购自瑞士Mettler Toledo公司。

1.2 主要药品与试剂

鸡骨草（批号202204）与毛鸡骨草（批号0622）药材均购自广西玉林银丰国际中药港，经广西中医药大学药学院李良波教授鉴定，分别为豆科植物广州相思子 *A. pulchellus* subsp. *cantoniensis*（Hance）Verdc.的干燥全株和豆科植物毛相思子 *A.pulchellus* subsp. *mollis*（Hance）Verdc.的干燥不含豆荚的全草。

对照品木犀草素（批号20121604）、芒柄花素（批号20121601）、相思子碱（批号20092908）、新西兰牡荆苷Ⅱ（批号21123002）、下箴刺桐碱（批号21041205）、夏佛塔苷（批号21092409）、异夏佛塔苷（批号22022302）均购自成都普菲德生物技术有限公司，纯度均≥98%。甲酸、甲醇、乙腈均为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为超纯水。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级雄性SD大鼠，共30只，4周龄，体重（200±20）g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[动物生产许可证号：SCXK（湘）2019-0004]。大鼠饲养于广西中医药大学科学实验中心SPF级动物房内，环境温度为（23±2）℃、相对湿度为55%～85%、12 h昼/12 h夜明暗交替。本研究中动物实验经广西中医药大学伦理委员会批准（批准编号：DW20220710-192）。

2 方法

2.1 鸡骨草与毛鸡骨草入血成分分析

2.1.1 供试品溶液的制备

分别称取鸡骨草与毛鸡骨草药材样品，全株切段，加入10倍量水，煮沸3次，每次持续1 h。纱布过滤，合并滤液并将其浓缩至质量浓度为2.4 g/mL（以生药量计），保存于4 ℃冰箱中。

2.1.2 混合对照品溶液的制备

精密称取适量的木犀草素、芒柄花素、相思子碱、新西兰牡荆苷Ⅱ、下箴刺桐碱、夏佛塔苷、异夏佛塔苷对照品，加入50%甲醇，制成各成分质量浓度均为50 μg/mL的混合对照品溶液。

2.1.3 血清样品的制备

将大鼠随机分为空白组、鸡骨草给药组和毛鸡骨草给药组，每组10只。采血及给药前12 h禁食不禁水。鸡骨草给药组、毛鸡骨草给药组大鼠灌胃24 g/kg相应药物（约8倍成人临床等效剂量），空白组大鼠灌胃等体积水。分别于给药5、15、30 min及1、1.5、2、4、6、8、12 h时采集大鼠眼眶静脉血，将血样置于含肝素钠的离心管中静置2 h，然后在4 ℃下以4 000 r/min离心10 min，取上清液得到血浆，将其置于−80 ℃冰箱中冷冻保存，备测。

2.1.4　色谱条件

采用Inertsil ODS-3（150 mm×2.1 mm，2 μm）色谱柱，以0.1%甲酸（A）-乙腈（B）为流动相进行梯度洗脱（0～4 min，5%B；4～10 min，5%B→8%B；10～12 min，8%B；12～20 min，8%B→18%B；20～24 min，18%B→20%B；24～28 min，20%B→23%B；28～34 min，23%B→30%B；34～38 min，30%B→38%B；38～42 min，38%B→68%B；42～46 min，68%B→90%B；46～48 min，90%B）；柱温为35 ℃；流速为0.3 mL/min；进样量为2 μL。

2.1.5　质谱条件

采用电喷雾离子源在正、负离子模式下扫描，离子源电压分别为5 000 V（正离子）和－4 000 V（负离子），扫描范围为*m/z* 50～1 000；离子源温度为200 ℃；雾化气压力为29 psi；毛细管电压为3.5 V；喷雾气压力为50 psi；辅助加热气压力为60 psi；气帘气压力为35 psi；去簇电压为100 V；MS^1碰撞能量分别为10 V（正离子）和－10 V（负离子），MS^2碰撞能量分别为10 V（正离子）和－10 V（负离子），碰撞能量步长为15 V；候选离子数为550（正离子）和450（负离子）；干燥气体流量为8 L/min。

2.1.6　血清样品的前处理

取各组大鼠每个时间点的血浆各50 μL，混匀，加入600 μL甲醇，涡旋3 s以沉淀蛋白。将混合物在4 ℃下以13 000 r/min离心10 min。干燥后，将残留物复溶于100 μL甲醇中，经0.22 μm微孔滤膜过滤，收集滤液作为血清供试品。

2.1.7　样品进样及数据分析

取“2.1.2”项下混合对照品溶液和“2.1.6”项下血清供试品，分别按“2.1.4”“2.1.5”项下条件进样分析，收集色谱图及质谱信息。使用Data Analysis 4.3软件对所采集的数据进行分析。通过查阅豆科相思子属植物化学成分的相关文献，建立化学成分数据库，根据化合物名称、分子式、相对分子质量以及已知的特征离子碎片等信息，设置各化合物的相对分子质量误差为±5 ppm、二级碎片离子误差为±10 ppm，对化合物进行鉴定。

2.2　鸡骨草与毛鸡骨草入血成分的网络药理学分析

2.2.1　活性成分作用靶点的获取

通过Chemical Book（https://www.chemicalbook.com/）和PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取“2.1”项下鉴定出的各成分的化学结构信息，将mol和SMILES格式的文件导入PharmMapper数据库（http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/）和Swiss Target Prediction数据库（http://www.swisstargetprediction.ch/），收集鸡骨草与毛鸡骨草入血成分的作用靶点。

2.2.2　交集靶点的获取

以“hepatitis”为关键词，从OMIM（https://omim.org/）、GeneCards（https://www.genecards.org/）和TTD数据库（https://db.idrblab.net/ttd/）中检索疾病相关靶点，以相关性评分（relevance score）大于其平均值（1.9分）作为筛选标准，经合并、去重后，将其与鸡骨草、毛鸡骨草入血成分作用靶点通过jvenn在线网站（https://www.bioinformatics.com.cn）进行交集分析，获取交集靶点。

2.2.3　蛋白-蛋白互作网络的构建

将交集靶点导入STRING数据库（https://cn.string-db.org/），设置物种为“Homo sapiens”、置信值＞0.9，进行蛋白-蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络分析。利用Cytoscape 3.9.1软件对PPI网络进行可视化分析。通过Cytoscape 3.9.1软件内置的Analyze Network工具计算各节点的“degree”值，选取“degree”值＞2倍中位数的靶点作为关键靶点。

2.2.4　基因功能和通路富集分析

将筛选出的关键靶点导入DAVID 6.8数据库（https://david.ncifcrf.gov/），进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能和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，预测鸡骨草、毛鸡骨草抗肝炎关键靶点涉及的生物功能与信号通路。

2.2.5　“活性成分-靶点”网络的构建

将筛选获得的关键靶点及其对应的活性成分数据导入Cytoscape 3.10.0软件，构建“活性成分-靶点”网络。

2.3　分子对接

选取“活性成分-靶点”网络中排名前4位的活性成分，以及PPI网络中排名靠前且与所选活性成分均存在相互作用的靶点，将二者导入Autodock软件进行分子对接，并用Pymol软件对对接结果进行可视化分析。

3　结果

3.1　鸡骨草与毛鸡骨草入血成分分析结果

通过对比混合对照品、空白血清、鸡骨草含药血清和毛鸡骨草含药血清的基峰图，并结合保留时间、准分子离子峰和二级质谱碎片信息等，从鸡骨草、毛鸡骨草含药血清中均鉴定出35种原型成分，且均以黄酮类成分为主。鸡骨草与毛鸡骨草含药血清中共有24种相同原型成分，包括葫芦巴碱、半乳糖、半乳糖醛酸等。此外，邻羟基苯甲酸、相思子碱等11种成分仅在鸡骨草含药血清中检测到，葡萄糖酸、天冬氨酸等11种成分仅在毛鸡骨草含药血清中检测到。鉴定的入血成分信息见表1（基峰图可扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图1）。

3.2　网络药理学分析结果

3.2.1　药材入血成分与抗肝炎交集靶点及PPI网络

鸡骨草、毛鸡骨草的入血成分作用靶点分别有803、918个，二者与肝炎疾病（相关靶点1 975个）的交集靶点分别有269、291个。PPI网络分析结果显示，信号传导与转录激活因子3、类固醇受体共激活因子（steroid receptor coactivator，SRC）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）、磷脂酰肌醇4，5-二磷酸3-激酶催化亚基α（phosphatidylinositol-4，5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha，PIK3CA）、蛋白激酶B1（protein kinase B1，Akt1）等均为PPI网络核心靶点（图略）。

表1　鸡骨草与毛鸡骨草入血原型成分信息

序号	t_R/min	化合物	分子式	模式	理论值(*m/z*)	实测值(*m/z*)	误差/ppm	离子碎片(*m/z*)	类别	参考文献
1	1.4	葫芦巴碱	$C_7H_7NO_2$	$[M+H]^+$	138.054 9	138.054 8	1.1	110.059 7,94.064 7	生物碱类	[5]
2	1.4	半乳糖	$C_6H_{12}O_6$	$[M-H]^-$	179.051 4	179.057 4	0.1	116.050 2,113.025 3,101.026 8	其他类	[6]
3[a]	1.4	葡萄糖酸	$C_6H_{12}O_7$	$[M-H]^-$	195.050 6	195.051 0	2.2	176.010 1,129.018 0,101.026 5	有机酸类	[7]
4	1.6	半乳糖醛酸	$C_6H_{10}O_7$	$[M-H]^-$	193.035 2	193.035 4	1.1	189.000 1,102.948 4,92.926 4	有机酸类	[7]
5[a]	1.7	天冬氨酸	$C_4H_7NO_4$	$[M-H]^-$	132.030 0	132.030 2	2.5	115.918 2,99.925 9,87.926 9	其他类	[5]
6[a]	2.9	赖氨酸	$C_6H_{14}N_2O_2$	$[M-H]^-$	145.098 5	145.098 3	−2.0	129.065 9,103.919 2	其他类	[8]
7[a]	3.0	没食子酸	$C_7H_6O_5$	$[M-H]^-$	169.014 2	169.013 8	3.8	127.413 7,125.723 4,97.958 4	有机酸类	[5]
8	6.6	3-吲哚甲醛	C_9H_7NO	$[M+H]^+$	146.059 8	146.060 0	2.0	118.065 2,116.057 7,91.644 6	其他类	[9]
9[a]	7.3	原儿茶酸	$C_7H_6O_4$	$[M-H]^-$	153.019 3	153.017 7	2.6	109.028 6,91.018 3	有机酸类	[10]
10	9.2	pentaethylene glycol	$C_{10}H_{22}O_6$	$[M+H]^+$	239.148 4	239.148 9	2.3	180.021 6,159.968 3,97.968 4	其他类	[11]
11[b]	10.6	邻羟基苯甲酸	$C_7H_6O_3$	$[M-H]^-$	137.023 3	137.024 4	1.1	122.056 9,115.921 4,93.033 3	有机酸类	[10]
12[c]	11.7	下箴刺桐碱	$C_{14}H_{18}N_2O_2$	$[M+H]^+$	247.144 1	247.144 2	−0.3	188.070 8,170.060 1,146.060 8,132.080 6	生物碱类	[10]
13	12.0	金丝桃苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	$[M-H]^-$	463.087 1	463.087 9	0.8	301.031 0,283.025 4,271.023 1,255.026 5	黄酮类	[12]
14	12.9	urechitol B	$C_{14}H_{24}O_7$	$[M+H]^+$	305.157 2	305.159 5	7.1	261.980 3,205.989 1,131.957 2	其他类	[13]
15	14.7	异双花母草素	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M-H]^-$	353.086 7	353.085 7	5.2	233.043 2,205.051 0,146.937 1	其他类	[10]
16	15.3	儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	$[M-H]^-$	289.070 6	289.071 9	−0.3	245.077 4,205.051 2,137.023 3,121.029 8	黄酮类	[10]
17[b,c]	16.3	相思子碱	$C_{12}H_{14}N_2O_2$	$[M-H]^-$	217.097 1	217.098 5	−1.0	186.585 3,142.923 3,116.927 2	生物碱类	[10]
18	16.3	双花母草素	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M-H]^-$	353.086 7	353.085 0	6.0	233.044 0,205.049 8,146.936 9	其他类	[10]
19	16.9	foeniculoside Ⅸ	$C_{16}H_{28}O_8$	$[M+H]^+$	349.183 3	349.185 7	5.2	263.104 7,193.066 2	其他类	[14]
20	18.8	acetylanguidine	$C_{21}H_{28}O_8$	$[M+H]^+$	409.151 7	409.151 7	4.9	381.180 5,252.135 9,155.079 6	其他类	[15]
21[b]	19.3	表儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	$[M-H]^-$	289.070 6	289.072 4	−2.1	245.077 9,205.049 8,137.023 2,121.030 2	黄酮类	[7]
22[a]	20.0	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	$[M-H]^-$	301.034 2	301.036 2	−2.6	283.022 8,271.024 6,255.029 2	黄酮类	[5]
23[c]	20.3	新西兰牡荆苷Ⅱ	$C_{27}H_{30}O_{15}$	$[M-H]^-$	593.150 0	593.149 7	2.6	575.157 8,473.113 2,383.080 8,353.071 5,325.068 0,297.076 9	黄酮类	[10]
24[c]	20.6	夏佛塔苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	$[M+H]^+$	565.155 2	565.154 2	1.7	475.124 9,455.116 0	黄酮类	[10]
25[a]	21.5	维采宁3	$C_{26}H_{28}O_{14}$	$[M-H]^-$	563.139 5	563.138 2	4.3	473.108 7,443.098 9,383.073 0,353.072 2,325.088 0,203.012 6	黄酮类	[10]
26[c]	23.0	异夏佛塔苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	$[M-H]^-$	563.139 5	563.140 3	0.2	545.133 9,473.103 2,443.093 8,383.079 3,353.068 2,325.082 2	黄酮类	[10]
27	24.2	异牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.097 2	431.100 0	−3.7	341.070 3,311.057 9,283.056 2,135.046 3,117.034 4	黄酮类	[10]
28	24.6	牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.098 4	431.097 2	3.2	341.063 7,283.062 3,135.046 3,117.032 9	黄酮类	[10]
29[b]	28.9	柚皮素	$C_{15}H_{12}O_5$	$[M+H]^+$	273.075 7	273.075 0	2.7	255.069 5,147.044 9,119.048 5	黄酮类	[5]
30[b]	28.9	大黄素	$C_{15}H_{10}O_5$	$[M-H]^-$	269.044 4	269.046 6	−3.9	241.054 7,225.050 0	其他类	[12]
31[b]	30.7	8-羟基-7,4′-二甲氧基异黄酮	$C_{17}H_{14}O_5$	$[M-H]^-$	297.075 7	297.076 3	1.7	267.067 7,251.077 2	黄酮类	[10]
32[a]	32.4	桑呋喃素A	$C_{24}H_{26}O_4$	$[M+H]^+$	379.200 5	379.190 4	−0.2	347.181 1,317.246 3,281.228 1	黄酮类	[16]
33[b]	33.9	7,3',4'-三羟基-黄酮	$C_{15}H_{10}O_5$	$[M-H]^-$	269.044 4	269.044 7	3.3	135.043 8,117.035 5	黄酮类	[10]
34[b]	34.6	芹菜素	$C_{15}H_{10}O_5$	$[M-H]^-$	269.044 4	269.044 2	4.9	227.037 3,183.008 8,149.026 4	黄酮类	[12]
35	35.3	金合欢素	$C_{16}H_{12}O_5$	$[M-H]^-$	283.060 1	283.060 2	3.3	268.036 3,251.031 6,223.035 8,195.045 9	黄酮类	[10]
36[a]	35.3	汉黄芩素	$C_{16}H_{12}O_5$	$[M-H]^-$	283.061 2	283.062 3	−3.9	239.034 9,163,004 6,135.003 8	黄酮类	[9]
37[c]	35.8	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	$[M-H]^-$	285.039 3	285.041 1	−2.2	267.028 0,229.041 8,135.007 0	黄酮类	[10]
38[a]	38.7	珊瑚菜内酯	$C_{17}H_{16}O_5$	$[M+H]^+$	301.106 7	301.107 1	1.0	240.229 3,172.012 8,119.082 6	其他类	[12]
39[b]	38.8	大黄素甲醚	$C_{16}H_{12}O_5$	$[M-H]^-$	283.060 1	283.060 3	3.0	269.035 9,240.036 3,225.053 0	其他类	[6]
40[a]	39.0	阿佛洛莫生	$C_{17}H_{14}O_5$	$[M+H]^+$	299.091 4	299.091 1	1.0	267.920 6,255.127 6	黄酮类	[17]
41[b]	39.6	大豆皂苷A_3	$C_{48}H_{78}O_{19}$	$[M+H]^+$	959.521 0	959.518 5	2.6	941.504 1,813.457 8,633.399 4,475.372 4	三萜类	[18]
42	41.1	亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$	$[M+H]^+$	279.230 9	279.231 9	3.3	258.278 3,205.096 4,122.066 0	有机酸类	[12]
43[c]	41.3	芒柄花素	$C_{16}H_{12}O_4$	$[M-H]^-$	267.065 1	267.065 7	2.1	251.034 0,223.035 0,211.081 5	黄酮类	[10]
44	42.8	大豆皂苷Ⅰ	$C_{48}H_{78}O_{18}$	$[M+H]^+$	943.518 2	943.523 9	2.4	423.359 7,217.193 8,203.179 4	三萜类	[18]
45	43.8	伊普利酮	$C_{24}H_{30}O_6$	$[M+H]^+$	415.211 1	415.211 5	0.9	281.138 4,119.085 7	黄酮类	[19]
46[b]	44.5	尼生酸	$C_{24}H_{36}O_2$	$[M+H]^+$	357.278 3	357.278 8	1.3	321.259 2,188.070 3	有机酸类	[20]

a:仅在毛鸡骨草含药血清中检测到;b:仅在鸡骨草含药血清中检测到;c:经对照品比对确认。

3.2.2　GO功能注释和KEGG通路富集分析结果

鸡骨草抗肝炎关键靶点的GO功能注释分析结果显示,297个显著富集条目涵盖182个生物过程(biological process,BP)、56个细胞组分(cellular component,CC)和59个分子功能(molecular function,MF)。BP主要涉及调节细胞信号传导、增殖及凋亡等;CC集中于细胞质、细胞核与细胞膜等;MF与蛋白激酶活性、三磷酸腺苷结合以及蛋白质结合等相关。KEGG通路富集分析结果显示,269个关键靶点涉及150条信号通路,主要包括癌症相关信号通路、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-Akt信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性、乙型肝炎病毒等[鸡骨草的GO功能注释(BP、CC、MF排名前10位)和KEGG通路富集(排名前20位)分析结果可扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附图2]。

毛鸡骨草抗肝炎关键靶点的GO功能注释分析结果显示,314个显著富集条目涵盖120个BP、64个CC和130个MF。BP主要涉及调控细胞信号传导、生长、迁移及凋亡等;CC集中于细胞核、细胞核、线粒体等;MF与

蛋白激酶活性、三磷酸腺苷结合以及蛋白质结合等相关。KEGG通路富集分析结果显示，291个关键靶点涉及176条信号通路，主要包括癌症相关信号通路、PI3K-Akt信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性、乙型肝炎病毒等[毛鸡骨草的GO功能注释（BP、CC、MF排名前10位）和KEGG通路富集（排名前20位）分析结果可扫描本文首页二维码，进入“增强出版”页面查看附图3]。

3.2.3　“活性成分-靶点”网络的构建

鸡骨草的“活性成分-靶点”网络包含82个节点和312条边，“degree”值排名前4位的活性成分有acetylanguidine、大黄素甲醚、大豆皂苷A_3和大豆皂苷Ⅰ。毛鸡骨草的“活性成分-靶点”网络包含92个节点和435条边，“degree”值排名前4位的活性成分有维采宁3、acetylanguidine、大豆皂苷Ⅰ和夏佛塔苷（图略）。

3.3　分子对接验证

结合“活性成分-靶点”网络与PPI网络的结果，选取鸡骨草的活性成分acetylanguidine、大黄素甲醚、大豆皂苷A_3和大豆皂苷Ⅰ，以及关键靶点SRC、EGFR、PIK3CA和Akt1进行分子对接。结果显示，所有靶点-配体复合物的结合能均小于－5 kJ/mol，分子对接的可视化图见图1（图1仅展示部分结果，其余结果的图略）。

同样，本研究选取毛鸡骨草的活性成分维采宁3、acetylanguidine、大豆皂苷Ⅰ和夏佛塔苷，以及关键靶点SRC、EGFR、PIK3CA和Akt1进行分子对接。结果显示，所有靶点-配体复合物的结合能均小于－5 kJ/mol，分子对接的可视化图见图2（图2仅展示部分结果，其余结果的图略）。

4　讨论

入血成分的鉴定是解析中药作用机制的关键环节。本研究从鸡骨草与毛鸡骨草的含药血清中均鉴定出35种入血原型成分，其中24种为共有成分，这可能是二者具有相似抗肝炎作用的物质基础，而各自含有的11种特有成分则表明二者的活性成分存在差异。

现代药理研究表明，鸡骨草抗肝炎的活性成分主要包括相思子碱、下箴刺桐碱等，毛鸡骨草中仅少量类黄酮和酰胺生物碱类成分具有肝细胞保护作用[21]。本研究从鸡骨草中新挖掘出了acetylanguidine、大黄素甲醚、大豆皂苷A_3和大豆皂苷Ⅰ、夏佛塔苷等新的潜在抗肝炎活性成分，从毛鸡骨草中新挖掘出了维采宁3、acetylanguidine、大豆皂苷Ⅰ和夏佛塔苷等潜在抗肝炎活性成分。据报道，大豆皂苷A_3、大豆皂苷Ⅰ和夏佛塔苷分别通过抗氧化、免疫保护、减少脂质积累等发挥抗肝炎作用[18,22]；大黄素甲醚通过调控Kelch样ECH关联蛋白1/核转录因子红系2相关因子2通路减轻肝纤维化[23]；维采宁3通过靶向丝裂原活化蛋白激酶通路发挥抗炎作用[24]；针对acetylanguidine的研究较少，其作为蛇形菌素的衍生物，可能具备抗肿瘤潜力[25]。此外，夏佛塔苷在鸡骨草与毛鸡骨草药材中的含量相近[26]，此共性特征初步说明二者在该成分介导的抗肝炎效应上可能具有一致性。

网络药理学分析结果显示，虽然鸡骨草与毛鸡骨草抗肝炎的活性成分有差异，但二者的关键靶点与信号通路相似。二者的关键靶点包括SRC、EGFR、PIK3CA和Akt1等，且其活性成分与关键靶点均表现出强结合活性。同时，鸡骨草与毛鸡骨草均可通过癌症相关信号通路、PI3K-Akt通路与EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性等

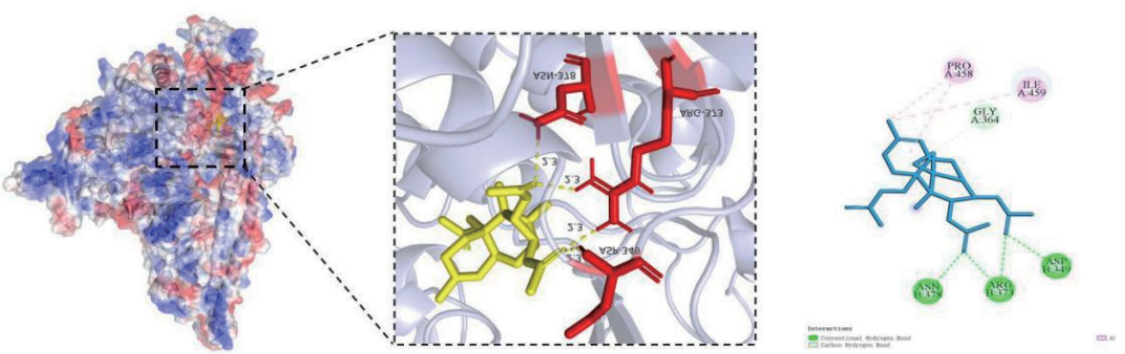


图1　鸡骨草活性成分acetylanguidine与关键靶点PIK3CA的分子对接图

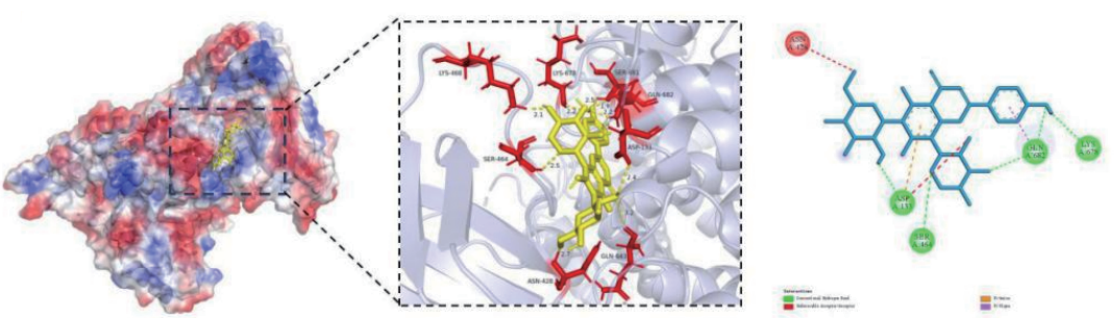


图2　毛鸡骨草活性成分维采宁3与关键靶点Akt1的分子对接图

发挥抗肝炎作用。SRC是炎症与纤维化的共同枢纽，可通过激活黏着斑激酶/PI3K/Akt通路促进炎症反应和纤维化[27]。EGFR在戊型肝炎病毒（hepatitis E virus，HEV）进入宿主细胞过程中发挥着关键作用，其抑制剂可显著抑制HEV感染[28]。PIK3CA和Akt1是PI3K-Akt通路的核心，可促进肝星状细胞增殖和肝纤维化[29]。前期研究证实，鸡骨草与毛鸡骨草可通过调控PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路改善脂代谢紊乱（肝炎关键诱因）[17]。本研究进一步发现，二者抗肝炎机制亦涉及PI3K-Akt通路，与前期研究形成呼应。

综上，本研究结合血清药物化学、网络药理学与分子对接技术，发现鸡骨草与毛鸡骨草均可通过acetylanguidine和大豆皂苷Ⅰ等成分，靶向SRC、PIK3CA、EGFR与Akt1等核心靶点，调控癌症相关信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性以及PI3K-Akt通路等发挥抗肝炎作用。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：203.

[2] 广东省食品药品监督管理局. 广东省中药材标准：第二册[M]. 广州：广东科技出版社，2011：81-84.

[3] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区壮药质量标准：第一卷[M]. 南宁：广西科学技术出版社，2008：68.

[4] 曾珍，刘燕萌，王艺涵，等. 经典名方中鸡骨草和毛鸡骨草的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(17)：193-201.

[5] 姚雪莲，解淑雅，罗亚春，等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap MS的藏药蕨麻化学成分分析及体外抗氧化活性研究[J]. 药学研究，2025，44(1)：20-27，31.

[6] 杨晨. 竹叶青酒化学成分分析与质量控制研究[D]. 太原：山西大学，2023.

[7] 康朝霞，孙娥，郭舒臣，等. 基于UPLC-Q/TOF-MS研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化[J]. 中草药，2024，55(15)：5033-5049.

[8] 黄平，莫建光. 相思子3种药材中的氨基酸分析比较[J]. 氨基酸和生物资源，2010，32(2)：35-37.

[9] 曾燕凤，沈霖创，马志良，等. 基于现代色谱和核磁共振波谱技术的黄连化学成分系统性研究与鉴定[J]. 广东化工，2025，52(18)：148-151.

[10] 郭忠会，郑雪莹，梁洁，等. UPLC-Q-TOF/MS技术结合UNIFI平台快速鉴定鸡骨草化学成分[J]. 中国药房，2022，33(23)：2852-2857，2863.

[11] ZAKRZEWSKA S，NIXON S A，CHEN Z，et al. Structural basis for saxitoxin congener binding and neutralization by anuran saxiphilins[J]. Nat Commun，2025，16(1)：3885.

[12] 张烨，邓琦，魏敏，等. 基于UPLC-Q-Orbitrap HRMS技术的明日叶化学成分鉴定[J]. 亚太传统医药，2022，18(2)：40-49.

[13] YAM-PUC A，ESCALANTE-EROSA F，PECH-LÓPEZ M，et al. Trinorsesquiterpenoids from the root extract of *Pentalinon andrieuxii*[J]. J Nat Prod，2009，72(4)：745-748.

[14] ONO M，ITO Y，ISHIKAWA T，et al. Five new monoterpene glycosides and other compounds from foeniculi fructus（fruit of *Foeniculum vulgare* Miller）[J]. Chem Pharm Bull，1996，44(2)：337-342.

[15] NILIUS B，PRENEN J，OWSIANIK G. Irritating channels：the case of TRPA1[J]. J Physiol，2011，589(Pt 7)：1543-1549.

[16] HOANG D M，NGOC T M，DAT N T，et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors isolated from *Morus bombycis*[J]. Bioorg Med Chem Lett，2009，19(23)：6759-6761.

[17] WANG X，HUANG M J，LU Y X，et al. Integrated metabolomics and network pharmacology reveal the PI3K/Akt-mediated therapeutic mechanism of *Abrus cantoniensis* in lipid metabolism disorders[J]. Phytomedicine，2025，145：156953.

[18] 朱力杰，潘月影，李英燕，等. 大豆皂苷结构及生理活性研究进展[J]. 食品科学技术学报，2024，42(1)：69-82.

[19] LI Y，FENG J X，GUO X D，et al. Efficacy and safety of finerenone in non-diabetic CKD patients：a single-center，real-world，retrospective study[J]. BMC Nephrol，2025，26(1)：323.

[20] DING J，JI J，RABOW Z，et al. A metabolome atlas of the aging mouse brain[J]. Nat Commun，2021，12(1)：6021.

[21] DU K C，LI X Y，ZHENG C W，et al. Three undescribed flavonoids and amide from *Abrus mollis* Hance with hepatoprotective effects[J]. Chem Biodivers，2023，20(7)：e202300696.

[22] 童莹莹，初明，党军，等. 垂穗披碱草中黄酮类化合物的分离及其对高脂血症斑马鱼脂质代谢的影响[J]. 烟台大学学报（自然科学与工程版），2025，38(1)：64-73.

[23] 李纪丰，王瑞婕，张宇欣，等. 大黄素甲醚通过HMGB1-NLRP3信号通路缓解药物性肝损伤的作用研究[J]. 中草药，2022，53(7)：2095-2102.

[24] CHEN Y Y，YAN X J，JIANG X H，et al. Vicenin 3 ameliorates ECM degradation by regulating the MAPK pathway in SW1353 chondrocytes[J]. Exp Ther Med，2021，22(6)：1461.

[25] CHOI Y J，SHIN H W，CHUN Y S，et al. Diacetoxyscirpenol as a new anticancer agent to target hypoxia-inducible factor 1[J]. Oncotarget，2016，7(38)：62107-62122.

[26] 吴依然，王宝林，刘雨玲，等. 鸡骨草和毛鸡骨草指纹图谱的建立、含量测定及抗肝癌作用机制研究[J]. 药物评价研究，2025，48(7)：1893-1905.

[27] SEO H Y，LEE S H，LEE J H，et al. Src inhibition attenuates liver fibrosis by preventing hepatic stellate cell activation and decreasing connetive tissue growth factor[J]. Cells，2020，9(3)：558.

[28] SCHRADER J A，BURKARD T L，BRÜGGEMANN Y，et al. EGF receptor modulates HEV entry in human hepatocytes[J]. Hepatology，2023，77(6)：2104-2117.

[29] WANG S H，HUANG Z，LEI Y，et al. Celastrol alleviates autoimmune hepatitis through the PI3K/AKT signaling pathway based on network pharmacology and experiments[J]. Front Pharmacol，2022，13：816350.

（收稿日期：2025-07-09　修回日期：2025-09-21）
（编辑：林　静）