

基于网络药理学、分子对接与分子动力学模拟的三黄四物汤治疗慢性盆腔炎作用机制研究

李静¹,徐允福¹,孔越^{2*} (1.九江学院附属医院 药学部,江西九江 332000;2.九江市中医医院,江西九江 332000)

摘要:目的 利用网络药理学识别三黄四物汤(SST)对慢性盆腔炎(CPID)的潜在作用靶点和信号途径,解析其治疗机制。方法 通过中药与疾病数据库查询 SST 的活性成分以及 CPID 疾病靶点,筛选出共同靶点并构建成分-靶点网络,然后进行生物功能及核心通路分析;通过运用分子对接技术与分子动力学模拟技术,揭示关键组分对特定靶标的影响。结果 筛选出 SST 的 44 种活性成分与 CPID 的 22 个共同靶点,核心靶点包括 IL-6、CCND1、CASP3、VEGFA、FOS 等,涉及受体活性、基因转录等生物过程,富集于 IL-17、TNF、AGE-RAGE、NF- κ B 等炎症相关信号通路。分子对接研究显示,芍药苷和齐墩果酸等成分能够与 CCND1、ESR1 等重要靶点形成稳定结合关系。分子动力学模拟进一步验证了齐墩果酸-ESR1 复合物的稳定性。结论 SST 可通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗 CPID 的作用。

关键词:网络药理学;三黄四物汤;慢性盆腔炎;分子对接;分子动力学模拟;作用机制

中图分类号:R285.6

文献标志码:A

慢性盆腔炎(chronic pelvic inflammatory disease, CPID)是一种常见且难以治愈的妇科疾病,通常与由病原微生物引发的持久性炎症刺激以及瘀阻等一系列因素密切相关^[1]。根据中医学理论,CPID为“浊毒瘀阻”型疾病,其疗法为清热解毒以及活血化瘀等^[2]。三黄四物汤(Sanhuang-Siwu-Tang, SST)包含大黄、黄连、黄芩(三黄),以及当归、川芎、白芍、熟地黄(四物)^[3-5],以“清除热毒、促进血液流通、增强气血、滋养阴津”为治则,合热毒与瘀血并治之法。方中黄芩、黄连和大黄,清热燥湿,泻火解毒,直指盆腔湿热之根;当归和熟地黄养血活血,补而不滞;白芍和川芎,柔肝止痛,行气活络。全方清而不寒,补而不腻,寒温并济,攻补兼施,共奏清热解毒、活血调经之效,为慢性盆腔炎湿热瘀阻型之辨证用药。

本研究通过运用网络药理学、分子对接以及分子动力学模拟技术,分析 SST 的主要活性成分与 CPID 疾病靶点的结合方式和作用机制,为 SST 治疗 CPID 提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 SST 活性成分及靶点的筛选

SST 由当归、川芎、白芍、熟地黄、黄芩、黄连、大黄组成。采用 TCMSp 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和 BATMAN-TCM 数据库(<http://bio-net.ncpsb.org/batman-tcm/>)检索 SST 所有活性成分,筛选条件为口服生物利用度(oralbioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ,获得 QSYQ 活性成分,同时纳入未入选数据库,但文献报道有生物活性的化学成分,建立药物-化学成分数据集。采用 TCMSp 及 BATMAN-TCM 数据库检索 SST 活性成分的靶基因,采用 Cytoscape3.10.3 软件(<https://cytoscape.org/>)构建活性成分-靶点互作网络。

采用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)及 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)检索 CPID 疾病靶点,检索词为“ChronicrenalfailureDisease”。采用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)筛选出人源靶点并标准化,获得 Swiss-ProtID。

1.2 CPID 疾病靶点的筛选

采用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)及 OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)检索 CPID 疾病靶点,检索词为“ChronicrenalfailureDisease”。采用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)筛选出人源靶点并标准化,获得 Swiss-ProtID。

1.3 SST 活性成分与 CPID 共同靶点的筛选及 PPI 网络的建立

采用 R 语言(<https://www.r-project.org/>)软件和 Perl 语言程序将疾病靶点与药物靶点进行交集。采用 STRING(<https://string-db.org/>)插件构建共同靶点互作网络(protein-proteininteraction, PPI),设置蛋白种类为“Homo sapiens”,设置 Settings 为“highconfidence:0.9”,其他为默认设置,建立 PPI 网络。采用 count.R 插件获得共同蛋白靶点的频次。

基金项目:九江市基础研究计划项目自然科学基金类(2025_001427),江西省中医药管理局科技计划(2022B1032)

作者简介:李静(1989—),女,江西九江人,主管药师,博士,主要从事中药药理研究。

通信作者:孔越,主管药师(E-mail:393149543@qq.com)

1.4 生物分子网络的建立

采用 Cytoscape3.10.3 软件 merge 功能建立活性成分-CPID-靶点互作网络,其中“node”为活性成分和靶点,“edge”为活性成分-CPID-靶点之间的相互关系。

1.5 生物功能及核心通路分析

采用 R 语言 ClusterProfiler GO.R 插件及 Perl 语言,对 SST 活性成分与 CPID 共同靶点进行人类物种生物功能(geneontology, GO)分析。采用 ClusterProfiler KEGG.R 插件进行人类物种核心通路(KEGG pathway)分析。

1.6 分子对接

采用 AutoDock Vina 软件将 PPI 网络中度值为前 5 的靶点蛋白及 QSYQ 中 5 个主要成分建立分子对接。采用 RCSBPDB 蛋白质结构数据库和 PubChem 数据库分别获得靶点蛋白的三维结构和主要成分的化学结构。采用 AutoDockTools 对上述蛋白受体和配体进行常规处理。采用插件 AutoGrid 获得对接活性

位点,进行分子对接,得到结合能(affinity)。

1.7 分子动力学模拟

采用 GROMACS 软件进行动力学模拟,构建蛋白-配体复合物体系,进行能量最小化、NVT 与 NPT 平衡,开展 20~50 ns 的 MD 模拟。通过 RMSD、RMSF 及 MM/PBSA 方法评估复合物稳定性及结合亲和力。

2 结果

2.1 SST 活性成分及靶点的筛选

采用 TCMSp、BATMAN-TCM 数据库,条件设置为 OB \geq 30% 和 DL \geq 0.18,对 SST 的 7 味中药已报道的活性成分进行筛选,共得到 61 个生物活性成分(见表 1)和 56 个作用靶点。排名靠前的主要成分为芍药酮、芍药苷、齐墩果酸、 β -谷甾醇、谷甾醇、山柰酚。将成分与作用靶点对应,发现 1 个活性成分可作用多个靶点,多个活性成分亦可共同作用 1 个靶点,表明 SST 是以多靶点、多途径来发挥整体作用。

表 1 SST 的主要活性成分

| MolId | Mol Name | OB/% | DL |
|-----------|---|-------|------|
| MOL000073 | ent-Epicatechin | 34.59 | 0.64 |
| MOL000096 | (-)-catechin | 65.96 | 0.22 |
| MOL000098 | quercetin | 64.84 | 0.26 |
| MOL000173 | wogonin | 57.79 | 0.51 |
| MOL000211 | Mairin | 54.52 | 0.29 |
| MOL000228 | (2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one | 57.54 | 0.19 |
| MOL000358 | beta-sitosterol | 49.06 | 0.39 |
| MOL000359 | sitosterol | 59.07 | 0.65 |
| MOL000422 | kaempferol | 49.69 | 0.24 |
| MOL000433 | FA | 55.56 | 0.52 |
| MOL000449 | Stigmasterol | 50.77 | 0.57 |
| MOL000471 | aloe-emodin | 74.04 | 0.42 |
| MOL000492 | (+)-catechin | 70.13 | 0.66 |
| MOL000525 | Norwogonin | 49.74 | 0.58 |
| MOL000552 | 5,2'-Dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone | 74.48 | 0.35 |
| MOL000622 | Magnograndiolide | 48.66 | 0.36 |
| MOL000785 | palmatine | 41.91 | 0.56 |
| MOL001454 | berberine | 65.12 | 0.50 |
| MOL001458 | coptisine | 50.53 | 0.59 |
| MOL001490 | bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate | 39.40 | 0.41 |
| MOL001494 | Mandenol | 73.36 | 0.23 |
| MOL001689 | acacetin | 30.85 | 0.28 |
| MOL001918 | paeoniflorgenone | 54.70 | 0.24 |

续表 1

| MolId | Mol Name | OB/% | DL |
|-----------|---|-------|------|
| MOL001918 | paeoniflorgenone | 54.70 | 0.24 |
| MOL001919 | (3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione | 62.18 | 0.55 |
| MOL001924 | paeoniflorin | 57.12 | 0.26 |
| MOL002135 | Myricanone | 47.25 | 0.74 |
| MOL002140 | Perlolyrine | 65.63 | 0.45 |
| MOL002157 | wallichilide | 53.80 | 0.74 |
| MOL002235 | EUPATIN | 71.65 | 0.60 |
| MOL002259 | Physciondiglucoside | 33.20 | 0.20 |
| MOL002268 | rhein | 33.92 | 0.34 |
| MOL002280 | Torachryson-8-O-beta-D-(6'-oxyl)-glucoside | 30.91 | 0.25 |
| MOL002281 | Toralactone | 67.47 | 0.35 |
| MOL002288 | Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside | 65.02 | 0.25 |
| MOL002297 | Daucosterol_qt | 69.15 | 0.36 |
| MOL002668 | Worenine | 55.58 | 0.34 |
| MOL002714 | baicalein | 57.76 | 0.65 |
| MOL002879 | Diop | 37.26 | 0.68 |
| MOL002894 | berberrubine | 35.32 | 0.33 |
| MOL002897 | epiberberine | 58.80 | 0.48 |
| MOL002903 | (R)-Canadine | 36.45 | 0.23 |
| MOL002904 | Berlambine | 72.51 | 0.51 |
| MOL002907 | CorchorosideA_qt | 53.48 | 0.71 |
| MOL002909 | 5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone | 72.47 | 0.18 |
| MOL002910 | Carthamidin | 60.68 | 0.57 |
| MOL002913 | Dihydrobaicalin_qt | 46.18 | 0.33 |
| MOL002914 | Eriodyctiol (flavanone) | 49.67 | 0.60 |
| MOL002915 | Salvigenin | 61.39 | 0.73 |
| MOL002917 | 5,2',6'-Trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone | 32.71 | 0.32 |
| MOL002925 | 5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone | 60.00 | 0.51 |
| MOL002927 | SkulleapflavoneII | 60.18 | 0.52 |
| MOL002928 | oroxylina | 39.47 | 0.51 |
| MOL002932 | Panicolin | 35.8 | 0.31 |
| MOL002933 | 5,7,4'-Trihydroxy-8-methoxyflavone | 44.19 | 0.72 |
| MOL002934 | NEOBAICALEIN | 46.37 | 0.43 |
| MOL002937 | DIHYDROOROXYLIN | 55.66 | 0.66 |
| MOL008206 | Moslosooflavone | 59.39 | 0.51 |
| MOL010415 | 11,13-Eicosadienoicacid,methylester | 41.4 | 0.68 |
| MOL012245 | 5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone | 50.98 | 0.57 |
| MOL012246 | 5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone | 41.00 | 0.59 |
| MOL012266 | rivularin | 37.15 | 0.47 |

2.2 CPID 疾病靶点的筛选

采用 GeneCards 和 OMIM 数据库检索 CPID 疾病

靶点,设置 Relevancescore \geq 3.0,共得到 2631 个 CPID 疾病靶点。

2.3 SST 活性成分与 CPID 共同靶点的筛选及 PPI 网络的建立

采用 R 语言软件及 Perl 语言程序将 2631 个靶点与 112 个药物活性成分作用靶点筛选出共同靶点共 56 个, 输入 Venny2.1 软件; 采用 STRING 数据平台输入 56 个共同靶点, 在“highconfidence: 0.9”的模式下构建 PPI 网络, 见图 1。应用 count.R 插件统计出现频次前 30 蛋白靶点, 出现频次较高有雌激素受体 1 (ESR1)、FOS 原癌基因、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8, 即 JNK1)、B 细胞淋巴瘤因子 2 (BCL2) 和细胞周期蛋白 D1 (CCND1) 等, 见图 2。

2.4 生物分子网络的建立

采用 Cytoscape 3.10.3 软件, 在活性成分-CPID-靶点生物分子网络图中共获得 119 个节点 (靶点 56 个, 活性成分 61 个, 疾病和药物各 1 个), 见图 3。其中红色代表 SST 活性成分与 CPID 的共同靶点, 绿色代表 SST 的活性成分。

2.5 SST 治疗 CPID 的 GO 功能及 KEGG 通路分析

采用 R 语言软件对共同靶点进行 GO 功能分析得到点状图 (图 4), 主要涉及 DNA 结合型转录因子结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、核受体活性等。KEGG 通路分析显示, 56 个共同靶点主要分布于凋亡通路、化学致癌-受体激活、脂质与动脉粥样硬化、雌激素受体等, 表明 SST 可通过作

用于多条通路治疗 CPID (图 5)。

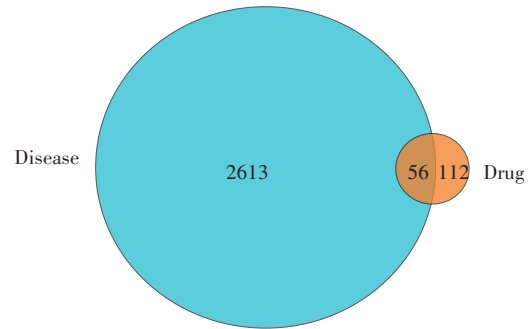


图 1 共同靶点交互网络

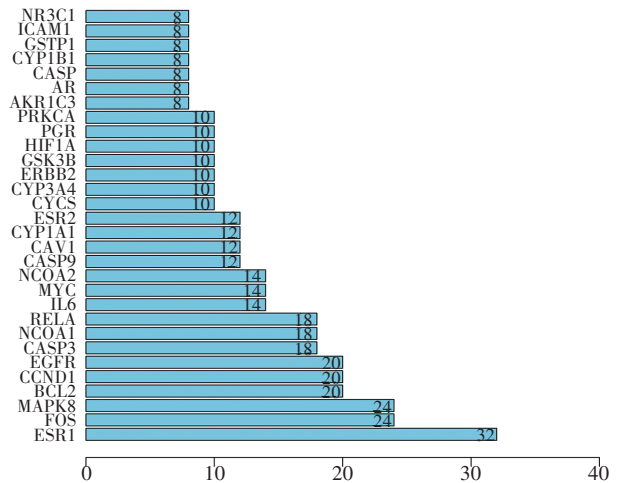


图 2 共同蛋白靶点出现频次

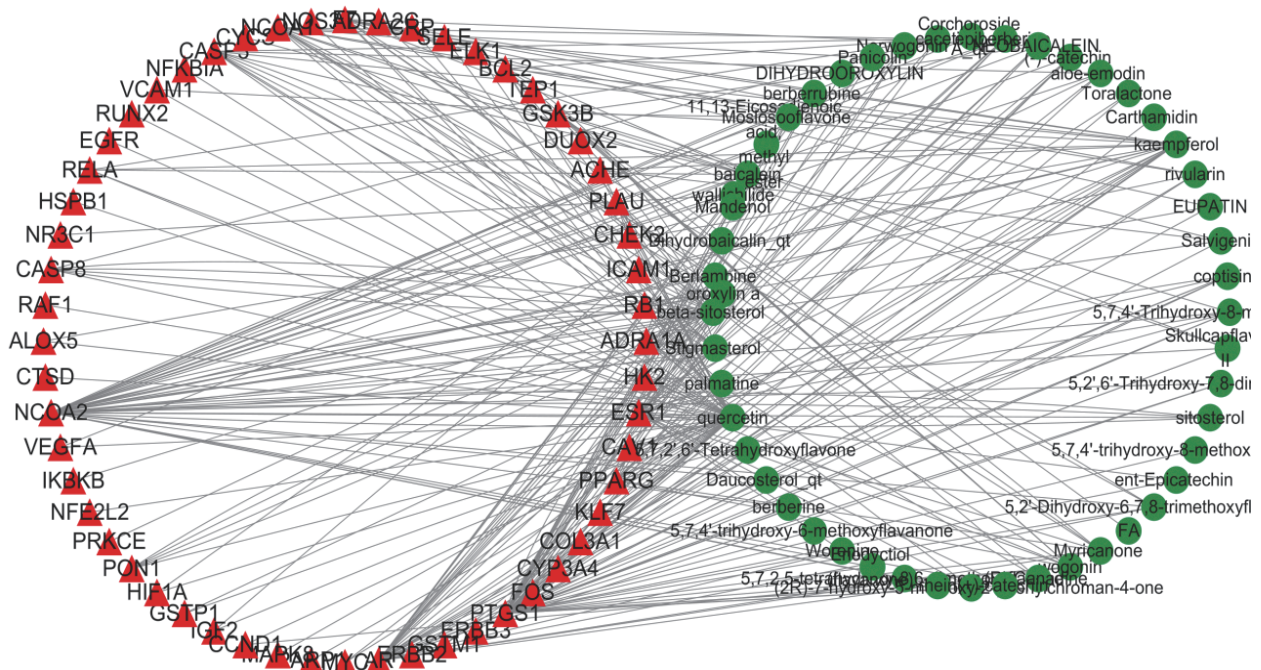


图 3 活性成分-CPID-靶点交互网络



图4 GO功能分析气泡图

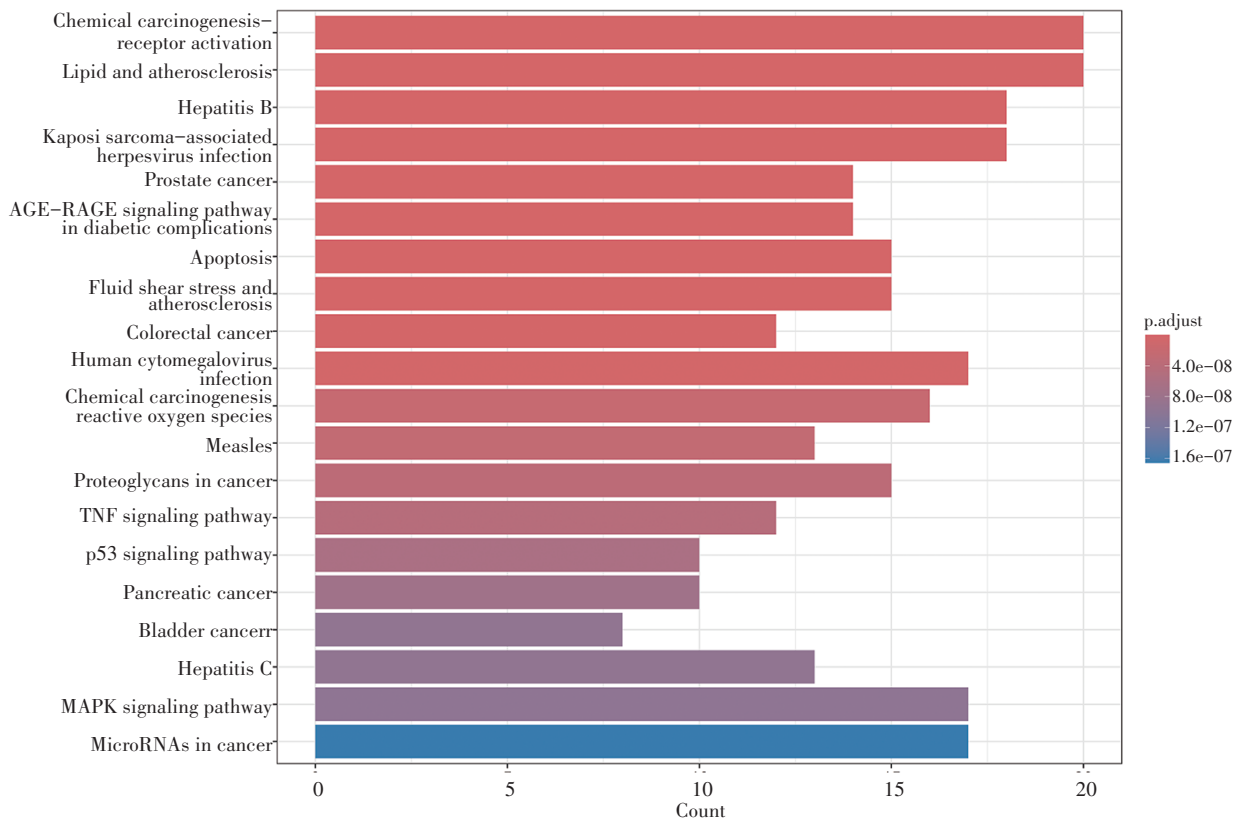


图5 KEGG通路分析图

2.6 分子对接

查阅文献^[6],结合能 ≤ -5.0 kJ/mol为分子与靶点结合性较好。结果表明,SST的3种主要成分芍药

酮、芍药苷、齐墩果酸与靶点蛋白ESR1、FOS、MAPK8、BCL2、CCND1结合后呈现稳定状态,其中芍药苷-CCND1结合性最好(图6)。

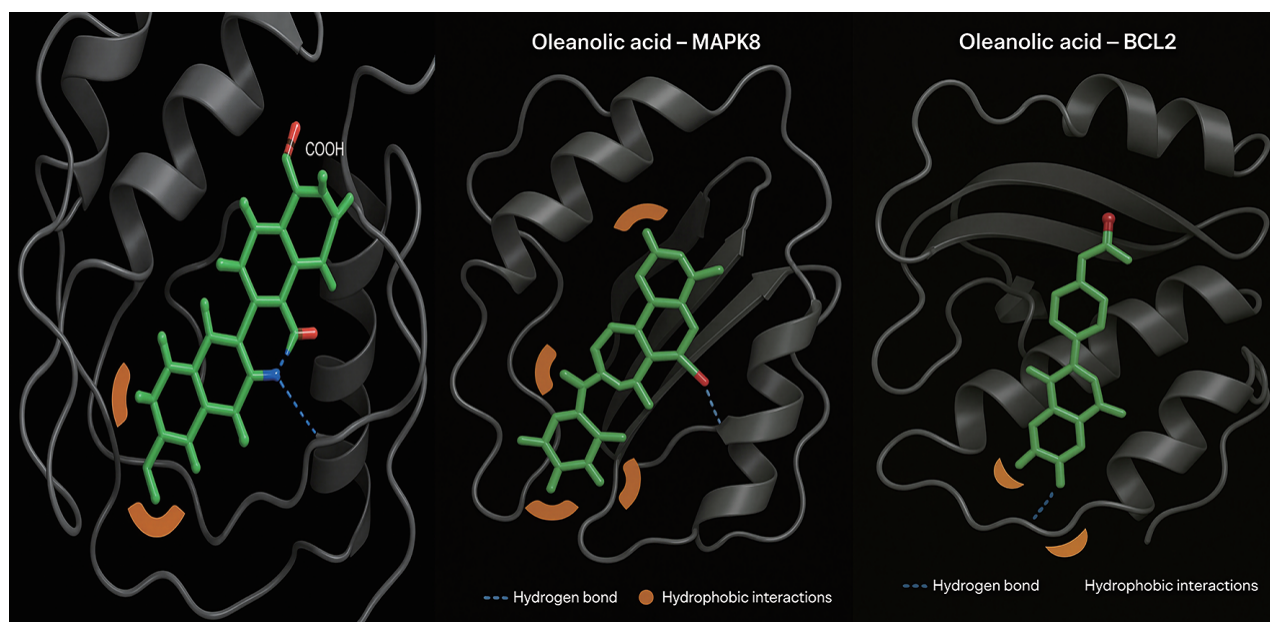


图6 主要成分与相应关键靶点分子对接图

表2 主要成分与相应关键靶点分子对接表

| 蛋白靶点 | 芍药酮 | 芍药苷 | 齐墩果酸 |
|-------|------|------|------|
| ESR1 | -8.1 | -7.4 | -9.2 |
| FOS | -7.2 | -6.8 | -8.9 |
| MAPK8 | -7.4 | -7.2 | -8.6 |
| BCL2 | -7.5 | -6.6 | -8.4 |
| CCND1 | -6.9 | -6.1 | -7.9 |

2.7 分子动力学模拟结果

3个复合物均在10~15 ns后趋于稳定,整体RMSD波动范围较小,表明体系已达到平衡。其中,齐墩果酸-ESR1复合物RMSD最小,平均约为0.20 nm,显示该复合物在模拟过程中结构稳定性最好;齐墩果酸-MAPK8复合物的RMSD在0.22 nm左右,稳定性良好;齐墩果酸-BCL2复合物早期波动略大,但20 ns后趋于稳定,RMSD维持在0.18~0.22 nm之间。

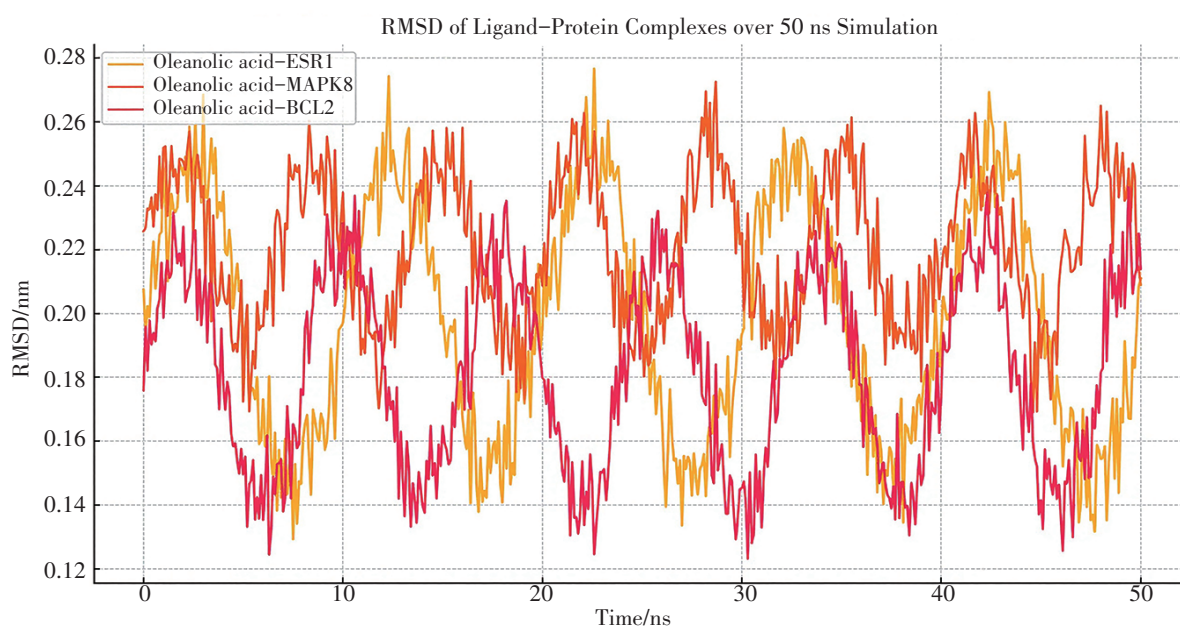


图7 分子动力学模拟图

3 讨论

本研究采用网络药理学结合分子对接和分子动力学模拟,对SST治疗CPID的作用机制进行了系统分析。结果显示,SST包含的多种活性成分能够协同作用于炎症反应、免疫调节和细胞凋亡等疾病相关的关键通路上众多靶点,从整体上发挥疗效。筛选出的核心靶标包括雌激素受体1(ESR1)、FOS原癌基因、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8,即JNK1)、B细胞淋巴瘤因子2(BCL2)和细胞周期蛋白D1(CCND1)等,涵盖核受体、转录因子、信号传导激酶、凋亡调控因子和细胞周期调节蛋白等多种类型,反映出SST作用机制的多样性和复杂性。同时体现了中医复方“多成分-多靶点-多路径”协同作用的理论,即不同成分通过各自作用于不同但相关的靶点和通路,从多个环节共同改善疾病状态。

网络药理学分析显示,SST中筛选出多种具有潜在药理活性的关键成分,包括芍药酮^[7]、芍药苷^[8]、齐墩果酸^[9]和 β -谷甾醇^[10]等。这些成分可作用于ESR1、FOS、MAPK8、BCL2、CCND1等与CPID病理密切相关的核心靶点,涵盖核受体信号转导、转录调控、细胞周期、细胞凋亡及炎症反应等关键生物过程^[11-15]。GO功能分析提示,关键靶点与类固醇激素受体活性、转录因子结合、程序性细胞死亡调控密切相关;而KEGG通路分析则显示,其主要集中于IL-17、TNF、MAPK、NF- κ B、PI3K-Akt等炎症与免疫调控相关信号通路,提示SST可能通过多靶点协同机制介入炎症反应、细胞周期调控和凋亡过程,从整体上缓解盆腔慢性炎症状态^[16-18]。

分子对接结果进一步验证了上述活性成分与靶点蛋白之间具有良好的亲和力。以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol为筛选标准,芍药苷-CCND1、齐墩果酸-ESR1、芍药酮-BCL2等复合物的对接得分表明其形成了稳定的配体-靶点复合结构。其中,齐墩果酸作为五环三萜类代表性成分,不仅与ESR1结合能最低,还能良好地结合MAPK8(JNK1)和BCL2,显示出其可能是SST中协同作用的关键效应物质。

进一步分子动力学模拟(50 ns)显示,齐墩果酸与ESR1、MAPK8、BCL2构建的复合物在10~15 ns内迅速达到稳定,并在模拟全过程中保持较小的RMSD波动,表明其构象具有良好的热力学稳定性。结合蛋白结构柔性变化分析发现,齐墩果酸-MAPK8复合物中激酶活化环柔性下降,推测其结合后稳定了

MAPK8的非活化构象,从而可能抑制JNK通路活性并发挥抗炎、促凋亡作用^[19];齐墩果酸-BCL2复合物则在结合腔内表现出一定的构象适应性变化,提示该位点仍存在结构优化空间。结合RMSD与RMSF综合分析,进一步支持SST成分通过“诱导契合”机制调控靶蛋白构象,从而提高结合选择性和亲和力^[20]。

在多成分多通路协同机制方面,SST成分在多个关键通路中形成互补调节。研究表明,芍药苷可抑制NF- κ B通路活化,降低TNF- α 、IL-6等炎症因子表达,从而发挥抗炎作用^[21-22];而 β -谷甾醇可通过调节雌激素受体信号,抑制NF- κ B和PI3K/Akt通路,具有明确的免疫调节和抗炎效果^[23-24]。这两类成分分别从不同路径协同调控炎症反应,体现“异路同归、协同增效”的中药复方药理特征。在细胞凋亡调控方面,芍药酮与BCL2结合,可能拮抗其抗凋亡活性;而黄柏、大黄中的蒽醌类成分如大黄素则可激活线粒体途径,提高Caspase-3等关键酶表达,增强病灶细胞的凋亡能力^[25-27]。上述机制共同作用于凋亡信号通路,促进炎症组织修复与盆腔功能恢复。

综上所述,三黄四物汤治疗慢性盆腔炎不仅发挥中医“清热解毒、活血祛瘀”的经典功效,其现代药理学机制也可归因于其多成分、多靶点、多通路的协同作用模式。网络药理学、分子对接与分子动力学模拟结果相互验证,提示齐墩果酸、芍药苷等关键成分可通过稳定结合ESR1、MAPK8、BCL2等靶点,调控NF- κ B、PI3K-Akt、TNF、IL-17等信号通路,实现从炎症抑制到凋亡诱导的系统性治疗效应。未来仍需进一步通过细胞实验、动物模型及靶点验证等多层次实验研究,系统确证三黄四物汤的药效物质基础与作用机制。

参考文献:

- [1] 李志芳,钱麟,徐丹丹. 中医药治疗盆腔炎性疾病后遗症研究进展[J]. 陕西中医, 2024, 45(10): 1431-1434.
- [2] 马瑛,罗颂平,李敏,等. 中医药防治盆腔炎性疾病优势与证据研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1449-1454.
- [3] 李静,余涛,齐耀群,等. 三黄四物汤不同溶剂提取物的抗炎作用研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(11): 2024-2031.
- [4] 李静,金倫喆. 三黄四物汤对LPS诱导的RAW264.7细胞的抗炎作用[J]. 免疫学杂志, 2021, 37(7): 560-567.
- [5] 汪娟,陈涛. 三黄四物汤加减结合三氧水疗治疗糖尿病

- 皮肤溃疡临床疗效及安全性观察[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 111-113.
- [6] CARBALLO C, MAS S, SANZ A B, et al. Pathogenic pathways and therapeutic approaches targeting inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (11) : 3798.
- [7] ZOU W, GONG L, ZHOU F, et al. Anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine preparation Penyanling on pelvic inflammatory disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113405.
- [8] LI Q, ZHENG S, NIU K, et al. Paeoniflorin improves ulcerative colitis via regulation of PI3K-AKT based on network pharmacology analysis [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27 (4) : 125.
- [9] ZHOU Y, LIN S, ZHONG X, et al. Oleanolic acid combined with aspirin plays antitumor roles in colorectal cancer via the Akt/NF κ B/I κ B α /COX2 pathway [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 504.
- [10] WANG H, WANG Z, ZHANG Z, et al. β -Sitosterol as a promising anticancer agent for chemoprevention and chemotherapy: mechanisms of action and future prospects [J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(5): 1085-1110.
- [11] KAWIAK A, KOSTECKA A. Regulation of Bcl-2 family proteins in estrogen receptor-positive breast cancer and their implications in endocrine therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 279.
- [12] EECKHOUTE J, CARROLL J S, GEISTLINGER T R, et al. A cell-type-specific transcriptional network required for estrogen regulation of cyclin D1 and cell cycle progression in breast cancer [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(18): 2513-2526.
- [13] ZHOU M, ZHANG Q, ZHAO J, et al. Phosphorylation of Bcl-2 plays an important role in glycochenodeoxycholate-induced survival and chemoresistance in HCC [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1742-1750.
- [14] ZHENG X, O'CONNELL C M, ZHONG W, et al. Discovery of blood transcriptional endotypes in women with pelvic inflammatory disease [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8) : 2941-2956.
- [15] MONTALTO F I, DE AMICIS F. Cyclin D1 in cancer: a molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. *Cells*, 2020, 9(12) : 2648.
- [16] ZHAO J, LENG P, XU W, et al. Investigating the multitarget pharmacological mechanism of ursolic acid acting on colon cancer: a network pharmacology approach [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021(1): 9980949.
- [17] JIAN G, SU B, ZHOU W, et al. Application of network pharmacology and molecular docking to elucidate the potential mechanism of *Eucommia ulmoides*-*Radix Achyranthis Bidentatae* against osteoarthritis [J]. *BioData Min*, 2020, 13: 1-18.
- [18] JUNFENG W, XUEFENG G, YONGJU Y, et al. Network-based pharmacological examination of the potential effector mechanisms of *Achyranthes bidentata* on osteoarthritis treatment [J]. *J Holistic Int Pharma*, 2020, 1 (2) : 117-128.
- [19] XU Y, WEI J, WANG W, et al. Oleanolic acid slows down aging through IGF-1 affecting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Molecules*, 2025, 30(3) : 740.
- [20] MORANDO M A, SALADINO G, D'AMELIO N, et al. Conformational selection and induced fit mechanisms in the binding of an anticancer drug to the c-Src kinase [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 24439.
- [21] WANG X, SU L, LIU S, et al. Paeoniflorin inhibits the activation of microglia and alleviates depressive behavior by regulating SIRT1-NF- κ B-NLRP3/Pyroptosis pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23) : 12543.
- [22] HU P F, SUN F F, JIANG L F, et al. Paeoniflorin inhibits IL-1 β -induced MMP secretion via the NF- κ B pathway in chondrocytes [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1513-1519.
- [23] BI Y, LIANG H, HAN X, et al. β -sitosterol suppresses LPS-Induced cytokine production in human umbilical vein endothelial cells via MAPKs and NF- κ B signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023 (1): 9241090.
- [24] CAO Z, WANG X, LU L, et al. β -Sitosterol and gemcitabine exhibit synergistic anti-pancreatic cancer activity by modulating apoptosis and inhibiting epithelial-mesenchymal transition by deactivating Akt/GSK-3 β signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 9: 1525.
- [25] HU P F, CHEN W P, BAO J P, et al. Paeoniflorin inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis by regulating the Bax/Bcl-2/caspase-3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4) : 6194-6200.
- [26] ZU C, ZHANG M, XUE H, et al. Emodin induces apoptosis of human breast cancer cells by modulating the expression of apoptosis-related genes [J]. *Oncology letters*, 2015, 10 (5) : 2919-2924.
- [27] SAUNDERS I T, MIR H, KAPUR N, et al. Emodin inhibits colon cancer by altering BCL-2 family proteins and cell survival pathways [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 98.

(下转第95页)