

线纹香茶菜化学成分及其抗肝纤维化作用网络药理学研究

陈奎奎^{1,2}, 郭忠会^{1,2*}, 曾燕玲¹, 郭家成¹, 罗鑫¹, 韦志英^{1,3}, 张文涛³, 梁洁^{1,2*}
(1. 广西中医药大学药学院, 广西南宁 530200; 2. 广西中医药大学广西壮瑶药重点实验室, 广西南宁 530200; 3. 广西中医药大学教学实验实训中心, 广西南宁 530200)

摘要: **目的** 探讨线纹香茶菜化学成分及其抗肝纤维化作用的网络药理学。**方法** UPLC-Q-TOF/MS 法分析化学成分及入血、入肝成分, 条件为 ACQUITY PRM HSS T3 FIT 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相 0.1% 甲酸-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 °C; 电喷雾离子源; 正负离子扫描, 扫描范围 m/z 50~1 500。结合网络药理学预测其活性成分及作用机制。**结果** 共鉴定出 32 种成分, 给药组大鼠血浆中鉴定出 13 种原型成分和 9 种代谢产物, 给药组大鼠肝脏中鉴定出 7 种原型成分和 6 种代谢产物。线纹香茶菜可能通过肿瘤坏死因子、转录激活因子 3 和表皮生长因子受体等核心靶点, 调控成纤维细胞生长因子受体、Toll 受体等信号通路, 发挥抗肝纤维化作用。**结论** 本研究可为线纹香茶菜药效物质及作用机制的深入考察提供依据。

关键词: 线纹香茶菜; 化学成分; 抗肝纤维化; 网络药理学; UPLC-Q-TOF/MS

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)07-2263-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.07.020

Chemical constituents from *Isodon lophanthoides* and network pharmacological study on its anti-hepatic fibrosis effects

CHEN Kui-kui^{1,2}, GUO Zhong-hui^{1,2*}, ZENG Yan-ling¹, GUO Jia-cheng¹, LUO Xin¹,
WEI Zhi-ying^{1,3}, ZHANG Wen-tao³, LIANG Jie^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Guangxi Zhuang Yao Key Laboratory of Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 3. Teaching Experiment Training Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

KEY WORDS: *Isodon lophanthoides* (Buch. -Ham. ex D. Don) H. Hara; chemical constituents; anti-liver fibrosis; network pharmacology; UPLC-Q-TOF/MS

线纹香茶菜 *Isodon lophanthoides* (Buch. -Ham. ex D. Don) H. Hara 为唇形科植物, 是“岭南新八味”之一溪黄草的重要基原, 具有清热利湿、退黄、凉血散瘀作用^[1], 现代研究发现, 它具有较好的抗肝纤维化作用^[2-4]。目前, 关于线纹香茶菜化学成分的报道较多^[5-6], 但其体内成分的研究较少, 仅覃萍等^[7]从灌胃给药后的小鼠血浆中发现了原儿茶酸、咖啡酸和甜菜碱 3 种原型成分, 缺乏

对靶器官肝脏和血浆中药源性成分的系统分析, 其抗肝纤维化的作用机制有待进一步探讨。

网络药理学通过构建“药物-靶点-疾病”网络, 揭示中药多成分、多靶点、多途径的特点, 已成为研究其药效物质和作用机制的重要工具^[8-10]。中药进入体内后, 其原型成分或代谢产物由血液运送到靶器官而发挥作用, 故系统分析入靶、入血成分对阐明其体内药源性物质具有重要意义^[11-13],

收稿日期: 2025-03-20

基金项目: 广西科技基地与人才专项 (桂科 AD21238032); 广西青年科学基金项目 (2023GXNSFBA026276); 广西中医药大学博士科研启动项目 (2020BS015); 广西中医药大学青年科学基金 (2021QN006, 2024QN47); 广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目 (202406)

作者简介: 陈奎奎 (1990—), 男, 博士, 讲师, 从事中药分析及其体内过程研究。E-mail: 1358632635@qq.com

* **通信作者:** 郭忠会 (1989—), 女, 硕士, 讲师, 从事中药分析研究。E-mail: 997213822@qq.com

梁洁 (1979—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质及其质量评价研究。E-mail: liangjie1101@126.com

并可作为中药网络药理学研究提供真实可靠的化学成分源。本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS 法对线纹香茶菜水提取物化学成分及入血、入肝成分进行表征,并结合网络药理学分析该药材抗肝纤维化的活性物质、潜在作用靶点和通路,以期为阐明其物质基础和作用机制提供参考。

1 材料

1.1 仪器 Waters Xevo G2-XS Q-TOF LC-MS 系统,配置 UNIFI 科学信息学系统 V1.7 和 Masslynx 4.1 质谱工作站 (美国 Waters 公司); KQ-500E 超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); JXFSTPRP-CLN-24 冷冻研磨仪、JXDC-200 氮气吹扫仪 (上海净信实业发展有限公司); CentriVap 制冷型离心浓缩仪 (美国 Labconco 公司)。

1.2 药材与试剂 牡荆素 (批号 RFS-M02302002022)、异牡荆素 (批号 RFS-Y11602107028)、原儿茶酸 (批号 RFS-Y03111812016)、迷迭香酸 (批号 AF22022152)、夏氟塔昔 (批号 AF21061501)、异夏氟塔昔 (批号 AF21062602)、新西兰牡荆苷 (批号 AF20112508) 对照品 (纯度>98%,成都埃法生物科技有限公司)。乙腈 (质谱纯)、甲醇 (质谱纯)、甲酸 (色谱纯) (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); 氮气 (批号 GB/T3864-2008,南宁市唯佳气体厂)。线纹香茶菜 (产地广东) 购自广西仙茱中药科技公司,经广西中医药大学药学院谭勇教授鉴定为唇形科线纹香茶菜 *Isodon lophanthoides* (Buch. -Ham. ex D. Don) H. Hara 的干燥地上部分。

1.3 动物 健康雄性 SPF 级 SD 大鼠 12 只,体重 200~250 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004],于广西中医药大学动物实验中心 [实验动物使用许可证号 (SYXK (桂) 2019-0001)] 适应性饲养 6 d,环境温度 20~25 ℃,相对湿度 60%~80%。动物实验经广西中医药大学实验中心动物委员会批准 (伦理号 20220110-036)。

2 方法

2.1 化学成分分析

2.1.1 水提取物制备 取线纹香茶菜 10 kg,加 8 倍量纯水加热回流提取 2 次,每次 1.5 h,过滤,合并滤液,减压浓缩,即得 (1.2 kg)。

2.1.2 供试品溶液制备 精密称取水提取物 10 mg,加入 10 mL 甲醇,超声提取 30 min (功率 150 W,

频率 50 kHz), 0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

2.1.3 对照品溶液制备 精密称定不同对照品各 1 mg,甲醇溶解,制成母液,取适量,混匀,制成 1 μg/mL,即得。

2.1.4 生物样品采集 将 12 只大鼠随机分为给药组和空白组,每组 6 只,适应性喂养 6 d,给药前禁食不禁水 12 h。给药组按照 7.56 g/kg 生药量灌胃给予线纹香茶菜水提取物溶液,对照组灌胃给予等量超纯水,连续 3 d,于给药 0.25、0.5、1、2、4、6 h 后麻醉,腹主动脉取血,置于含有肝素钠的离心管中,4 ℃、4 000 r/min 离心 15 min,取上清液,即得给药、空白血浆。再立即采集肝脏,生理盐水冲洗表面浮血,滤纸吸去水分,即得给药、空白肝脏。所有生物样品均于-80 ℃超低温冰箱中冷冻保存。

2.1.5 生物样品前处理 参照文献 [11] 报道,移取不同时间点给药组血浆各 1 mL,合并于离心管,加入 18 mL 乙腈 (4 ℃),涡旋 5 min,4 000 r/min 离心 15 min,取上清液,氮吹仪干燥,加入 500 μL 甲醇,超声 (功率 150 W,频率 50 kHz) 提取 10 min,12 000 r/min 离心 15 min,吸取上清液至液相小瓶中。空白组血浆样品处理方法同给药组。

称取不同时间点给药组肝脏样品各 0.8 g,置于离心管中,加入 0.8 mL 生理盐水,-20 ℃冷冻 20 min,加入研磨球研磨 15 min。再将肝脏匀浆液合并,加入 3 倍体积乙腈 (4 ℃),涡旋 5 min,4 000 r/min 离心 15 min,分离上清液,减压离心干燥,加入 500 μL 甲醇,超声提取 10 min,12 000 r/min 离心 15 min,吸取上清液至液相小瓶。空白组肝脏样品处理方法同给药组。

2.1.6 UPLC-Q-TOF/MS 分析条件

2.1.6.1 色谱 ACQUITY PRM HSS T3 FIT 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相 0.1% 甲酸 (A)-乙腈 (B),梯度洗脱 (0~3 min, 5% B; 3~10 min, 5%~10% B; 10~20 min, 10%~30% B; 20~30 min, 30%~65% B); 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 ℃; 进样量 2 μL。

2.1.6.2 质谱 电喷雾离子源; 正负离子扫描,质量扫描范围 m/z 50~1 500; 毛细管电压 3.0、-2.5 kV; 锥孔电压 40 V; 锥孔气体积流量 50 L/h; 脱溶剂氮气体积流量 600 L/h, 氩气体积流量 0.15 mL/min; 离子源温度 120 ℃; 脱溶剂气温度 300 ℃; 低能通道碰撞能量 6 eV, 高能通道碰

撞能量 20~35 eV。

2.1.7 数据处理 (1) 建立化学成分数据库, 基于 UNIFI 平台快速分析水提取物化学成分; (2) 参照化学成分鉴定结果, 经提取离子色谱、保留时间对比, 快速表征给药血浆、肝脏中的原型成分; (3) 基于原型成分鉴定结果, 应用 UNIFI 平台代谢产物分析模块, 包括背景扣除、质量亏损过滤等, 对血浆、肝脏中的代谢产物进行鉴定。此外, 低/高能质谱图信息、对照品及文献比对、碎片离子分析等也被用于化学成分的辅助鉴定。

2.2 网络药理学研究

2.2.1 体内原型成分相关靶点筛选 基于 TCMSP 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 和 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 检索靶点, 设置“Probability>0.05”, 合并, 去除重复项, 作为药物靶点。

2.2.2 肝纤维化相关靶点筛选 以“Liver fibrosis”为关键字, 采用 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 和 DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>) 筛选靶点, 合并, 去除重复项, 作为疾病靶点。

2.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建 将药物、疾病靶点导入 Venny 2.1.0 在线平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 绘制 Venn 图。将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>), 选择“Homo sapiens”, 设置最小互作分数为 0.400, 删除孤立节点, 采用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化, 以 Degree 值、介数中心性和接近中心性均大于中位数的节点为核心靶点。

2.2.4 GO、通路富集分析 采用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) 对核心靶点进行 GO 富集分析, 以 $P<0.05$ 为条件, 选取排名前十的生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 条目, 通过微生信绘制进行可视化。再采用 PANTHER 数据库 (<https://www.pantherdb.org/>) 对核心靶点进行通路富集分析。

2.2.5 网络构建 整理收集的数据, 采用 Cytoscape 3.9.1 软件构建“活性成分-核心靶点-疾病”网络和“活性成分-核心靶点-通路”网络。

3 结果

3.1 化学成分 基峰色谱图见图 1, 可知共鉴定出 32 个化合物, 其中黄酮类 9 个、萜类 6 个、有机酸类 15 个、其他类 2 个。每类成分选择 1~2 个代表性化合物阐释其鉴定过程, 见表 1。

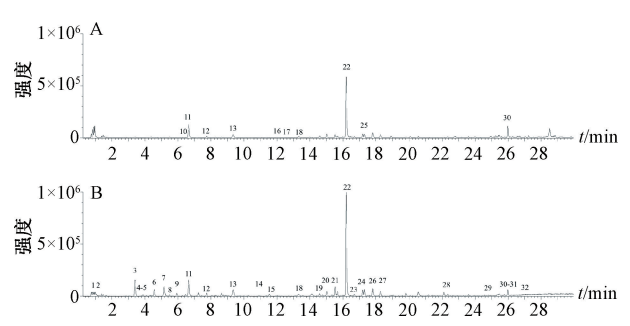


图 1 线纹香茶菜水提取物正 (A)、负 (B) 离子模式基峰色谱图

Fig. 1 Base peak chromatograms of the aqueous extract of *I. lophanthoides* in positive (A) and negative (B) ion modes

3.1.1 黄酮类 共鉴定出 9 个, 以黄酮碳苷为主, 易发生糖环的交叉环切裂解, 产生 $n(\text{CH}_2\text{O})$ 的特征中性丢失。例如, 化合物 13 的准分子离子峰是 m/z 563.139 6 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推测其化学式为 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$ 。准分子离子峰丢失一分子 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, 形成碎片离子 m/z 473.104 8, 再丢失一分子 $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_4$, 形成碎片离子 m/z 443.095 6。碎片离子 m/z 443.095 6 丢失一分子 $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$, 形成碎片离子 m/z 383.078 3, 或丢失一分子 $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$, 产生碎片离子 m/z 353.067 7。化合物 13、14 互为同分异构体, 其质谱裂解方式相似, 结合文献 [14] 报道和对照品, 鉴定两者分别为夏氟塔苷、异夏氟塔苷, 前者可能的裂解规律见图 2A。

3.1.2 萜类 共鉴定出 6 个, 大多为二萜类成分, 在负离子模式下响应良好。例如, 化合物 29 准分子离子峰为 m/z 387.179 8 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推测其化学式为 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$, 丢失一分子 CH_2CO , 产生碎片离子 m/z 345.159 1, 继续连续丢失二分子 H_2O , 分别产生碎片离子 m/z 327.148 5、309.191 9, 结合文献 [7] 报道, 鉴定为 maoecrystal A, 其可能的裂解规律见图 2B。

3.1.3 有机酸类 共鉴定出 15 个, 在负离子模式下响应较强, 准分子离子峰易产生 H_2O 、 CO_2 的中性丢失。例如, 化合物 3 准分子离子峰为 m/z 197.045 4 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推测其化学式为 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$, 连

表 1 线纹香茶菜水提取物化学成分及体内原型成分鉴定结果

Tab. 1 Identification results of chemical constituents and *in vivo* prototype compounds from the aqueous extract of *I. lophanthoides*

序号	t_{R}^{a} min	化学式	实测值 m/z	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 m/z	名称	类型	备注
1	1.01	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$	133.013 6	[M-H] ⁻	-0.8	115.003 5 [M-H-H ₂ O] ⁻	苹果酸 ^b	O
2	1.37	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	191.018 8	[M-H] ⁻	-2.1	128.034 2 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 111.007 5 [M-H-CO ₂ -2H ₂ O] ⁻	柠檬酸 ^[14]	O
3	3.45	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$	197.045 4	[M-H] ⁻	2.0	179.034 0 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 135.045 0 [M-H-H ₂ O-CO ₂] ⁻	丹参素 ^[15]	O
4	3.69	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$	167.034 1	[M-H] ⁻	1.0	123.044 0 [M-H-CO ₂] ⁻ , 108.015 0 [M-H-CO ₂ -CH ₃] ⁻	香草酸 ^[7]	O
5	3.89	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$	153.018 1	[M-H] ⁻	-4.6	109.027 9 [M-H-CO ₂] ⁻	原儿茶酸 ^a	O
6	4.57	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$	181.050 1	[M-H] ⁻	0.1	163.039 0 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 135.044 4 [M-H-H ₂ O-CO] ⁻ , 119.049 8 [M-H-H ₂ O-CO ₂] ⁻	4-羟基苯乳酸 ^b	O
7	5.18	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	137.023 5	[M-H] ⁻	-2.9	109.032 5 [M-H-CO] ⁻	原儿茶醛 ^[7]	O
8	5.49	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_9$	341.089 4	[M-H] ⁻	6.2	179.034 3 [M-H-Glu] ⁻ , 135.038 5 [M-H-Glu-CO ₂] ⁻	咖啡酸-3-O- β -D-葡萄糖 ^b	O
9	5.95	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8$	285.061 2	[M-H] ⁻	0.7	153.016 1 [M-H-H ₂ O] ⁺ , 135.043 8 [M+H-CO] ⁺ , 119.049 1 [M+H-CO ₂] ⁺	乌拉尔新苷 ^b	O
10	6.59	$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$	163.038 7	[M+H] ⁺	-4.9	145.028 6 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 135.043 8 [M+H-CO] ⁺ , 119.049 1 [M+H-CO ₂] ⁺	7-羟基香豆素 ^[16]	O
11	6.64	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$	179.034 6	[M-H] ⁻	1.1	135.044 7 [M-H-CO ₂] ⁻ , 107.047 2 [M-H-CO ₂ -CO] ⁻	咖啡酸 ^[7]	O
12	7.75	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$	593.149 4	[M-H] ⁻	-2.0	503.117 1 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃] ⁻ , 473.108 3 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄] ⁻ , 383.074 3 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₃ H ₆ O ₃] ⁻ , 353.063 5 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₄ H ₈ O ₄] ⁻	新西兰牡荆苷 ^a	F
13	9.35	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$	563.139 6	[M-H] ⁻	-0.9	473.104 8 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃] ⁻ , 443.095 6 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄] ⁻ , 383.078 3 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₂ H ₄ O ₂] ⁻ , 353.067 7 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₃ H ₆ O ₃] ⁻	夏氟塔苷 ^a	F
14	10.89	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$	563.140 0	[M-H] ⁻	-0.2	473.102 3 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃] ⁻ , 443.106 3 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄] ⁻ , 383.072 9 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₂ H ₄ O ₂] ⁻ , 353.071 9 [M-H-C ₄ H ₈ O ₄ -C ₃ H ₆ O ₃] ⁻	异夏氟塔苷 ^a	F
15	11.93	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$	609.146 3	[M-H] ⁻	1.1	301.021 4 [M-H-Glu-Rha] ⁻ , 151.039 7 [C ₇ H ₉ O ₄] ⁻	芦丁 ^[7]	F
16	12.01	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$	433.112 3	[M+H] ⁺	-2.8	415.092 1 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 313.070 3 [M+H-C ₄ H ₈ O ₄] ⁺ , 295.063 9 [M+H-C ₄ H ₈ O ₄ -H ₂ O] ⁺	牡荆素 ^a	F
17	12.74	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$	433.114 0	[M+H] ⁺	1.2	313.060 0 [M+H-C ₄ H ₈ O ₄] ⁺ , 295.071 0 [M+H-C ₄ H ₈ O ₄ -H ₂ O] ⁺	异牡荆素 ^a	F
18	13.32	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$	533.128 6	[M-H] ⁻	-1.7	473.102 5 [M-H-C ₂ H ₄ O ₂] ⁻ , 443.075 7 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃] ⁻ , 383.060 8 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃ -C ₂ H ₄ O ₂] ⁻ , 353.049 9 [M-H-C ₃ H ₆ O ₃ -C ₃ H ₆ O ₃] ⁻	芹菜素-6, 8-di- <i>C</i> - α - <i>L</i> -阿拉伯糖苷 ^[17]	F
19	14.58	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_{13}$	521.130 4	[M-H] ⁻	1.7	359.077 9 [M-H-Glu] ⁻ , 323.075 7 [M-H-Glu-2H ₂ O] ⁻ , 197.036 4 [M-H-Glu-C ₇ H ₉ O ₃] ⁻ , 179.028 1 [M-H-Glu-C ₉ H ₈ O ₄] ⁻	异迷迭香酸 ^b	O
20	15.01	$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$	717.144 8	[M-H] ⁻	-1.1	519.087 5 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 321.071 2 [M-H-2C ₉ H ₁₀ O ₅] ⁻	丹酚酸 B 异构体 ^[15]	O
21	15.49	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$	535.180 9	[M-H] ⁻	-1.3	373.127 3 [M-H-Glu] ⁻ , 355.117 8 [M-H-Glu-H ₂ O] ⁻ , 337.103 6 [M-H-Glu-2H ₂ O] ⁻	fibrauretinolide A ^b	T
22	16.20	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8$	359.076 8	[M-H] ⁻	0.3	197.044 8 [M-H-C ₃ H ₇ O ₃] ⁻ , 179.034 8 [M-H-C ₃ H ₈ O ₄] ⁻ , 161.023 5 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -H ₂ O] ⁻ , 135.045 0 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -CO ₂] ⁻	迷迭香酸 ^a	O
23	16.51	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$	493.113 3	[M-H] ⁻	-0.4	295.060 2 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 203.026 0 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -C ₃ H ₆ O ₂] ⁻ , 197.046 7 [M-H-C ₁₇ H ₁₂ O ₅] ⁻ , 185.024 5 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₅ -C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 135.043 1 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -C ₉ H ₆ O ₄] ⁻ , 109.027 9 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₅ -C ₁₁ H ₆ O ₃] ⁻	丹酚酸 A 异构体 ^[18]	O
24	17.20	$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$	717.145 8	[M-H] ⁻	0.3	519.094 4 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 321.030 9 [M-H-2C ₉ H ₁₀ O ₅] ⁻	丹酚酸 B ^[15]	O
25	17.30	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{15}$	549.162 7	[M+H] ⁺	3.5	521.107 1 [M-H-CO] ⁺ , 417.025 9 [M-H-Xyl] ⁺ , 399.396 4 [M-H-Xyl-H ₂ O] ⁺	葛根素-6"- <i>O</i> -木糖苷 ^[19]	F
26	17.82	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_7$	343.080 9	[M-H] ⁻	1.3	329.151 1 [M-H-CH ₃] ⁻ , 313.120 9 [M-H-2CH ₃] ⁻ , 299.061 3 [M-H-2CH ₃ -CH ₂] ⁻	异泽兰黄素 ^b	F
27	18.27	$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$	493.111 9	[M-H] ⁻	-3.2	295.061 0 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 203.036 6 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 197.045 0 [M-H-C ₁₇ H ₁₂ O ₅] ⁻ , 185.023 3 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₅ -C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 135.042 6 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -C ₉ H ₆ O ₄] ⁻ , 109.028 3 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₅ -C ₁₁ H ₆ O ₃] ⁻	丹酚酸 A ^[18]	O
28	22.35	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5$	343.153 7	[M-H] ⁻	-2.3	328.126 8 [M-H-CH ₃] ⁻ , 313.091 8 [M-H-2CH ₃] ⁻ , 295.101 5 [M-H-2CH ₃ -H ₂ O] ⁻	疏花乙素 ^[7]	T
29	24.89	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$	387.179 8	[M-H] ⁻	-2.6	345.159 1 [M-H-CH ₂ CO] ⁻ , 327.148 5 [M-H-CH ₂ CO-H ₂ O] ⁻ , 309.191 9 [M-H-CH ₂ CO-2H ₂ O] ⁻	maoecrystal A ^[7]	T
30	25.98	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$	329.174 5	[M-H] ⁻	-2.4	314.143 2 [M-H-CH ₃] ⁻ , 299.124 2 [M-H-2CH ₃] ⁻	6, 12, 15-trihydroxy-5, 8, 11, 13-abietatriene-7-one ^[20]	T
31	26.05	$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_6$	501.321 9	[M-H] ⁻	0.6	457.326 6 [M-H-CO ₂] ⁻ , 455.301 9 [M-H-H ₂ O-CO] ⁻ , 439.317 5 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻	首蓿酸 ^b	T
32	26.97	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_5$	347.185 2	[M-H] ⁻	-1.7	329.249 8 [M-H-H ₂ O] ⁻	香茶菜素 ^[21]	T

注: a 为与对照品比对, b 为与数据库比对。F 为黄酮类, O 为有机酸类, T 为蒽类, Or 为其他类。P1~P13 为在给药组血浆中检测到的原型成分, L1~L7 为在给药组肝脏中检测到的原型成分。

续丢失一分子 H_2O 、 CO_2 ，分别产生碎片离子 m/z 179.034 0、135.045 0，结合文献 [15] 报道，鉴定为丹参素。化合物 **22** 准分子离子峰为 m/z 359.076 8 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ，推测其化学式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8$ ，碎片离子 m/z 197.044 8、161.023 5 可能是由准分子离子峰的酯键发生裂解产生；丢失一分子 $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$ ，产生碎片离子 m/z 179.034 8，继续丢失一分子 CO_2 ，产生碎片离子 m/z 135.045 0，结合对照品，鉴定为迷迭香酸，其可能的裂解规律见图 2C。

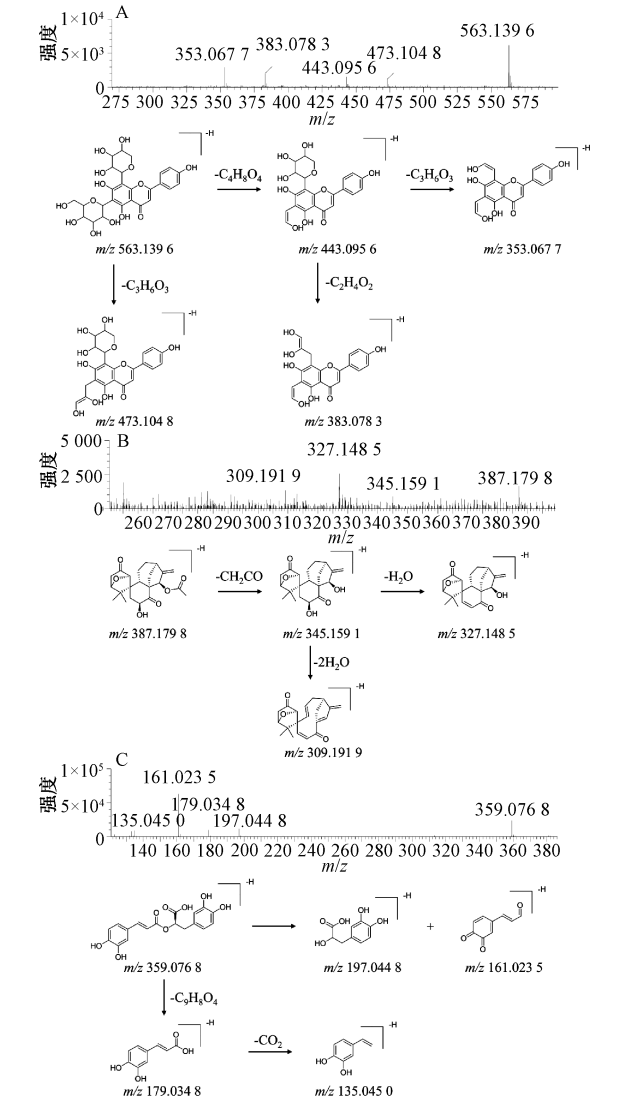
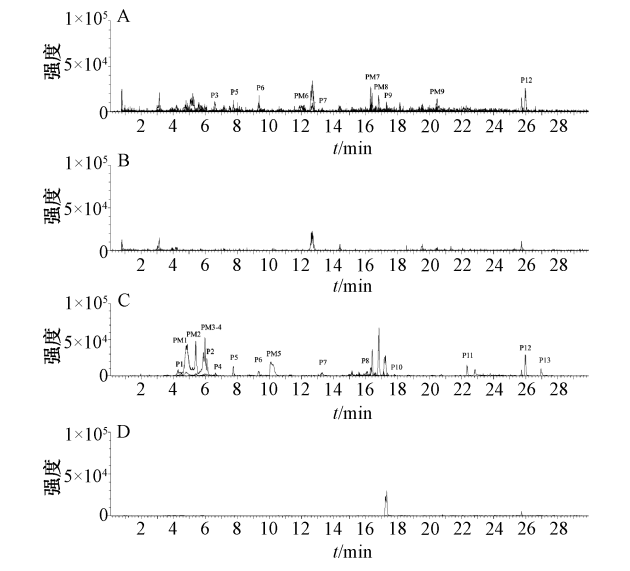


图 2 夏氟塔昔 (A)、maoecrystal A (B)、迷迭香酸 (C) 二级质谱图及可能的裂解途径
Fig.2 MS/MS spectra and proposed fragmentation pathways of schaftoside (A), maoecrystal A (B) and rosmarinic acid (C)

3.1.4 其他类 共鉴定出 2 个，即香豆素、氨基酸。例如，化合物 **10** 准分子离子峰为 m/z 163.038 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，推测其化学式为 $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3$ ，丢

失一分子 CO ，产生碎片离子 m/z 135.043 8；丢失一分子 H_2O ，产生碎片离子 m/z 145.028 6；丢失一分子 CO_2 ，产生碎片离子 m/z 119.049 1，结合文献 [16] 报道，推测为 7-羟基香豆素。

3.2 血浆中药源性成分 共鉴定出 22 个，包括 13 个原型化合物和 9 个代谢产物，提取离子色谱图见图 3，具体信息见表 1~2。



注：A、C 分别为正负离子模式给药血浆，B、D 分别为正负离子模式空白血浆。
图 3 大鼠血浆提取离子色谱图
Fig.3 Extracted ion chromatograms of rat plasma

3.2.1 原型成分 **P1~P13** 的鉴定参照“3.1”项，结果分别为 4-羟基苯乳酸、迷迭香酸、疏花乙素、香茶菜甲素等。

3.2.2 代谢产物 以 **PM1**、**PM3**、**PM4** 为例，其准分子离子峰分别为 m/z 258.991 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、258.992 2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、258.991 6 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ，推测其化学式均为 $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_7\text{S}$ ，互为同分异构体。碎片离子 m/z 179 可由准分子离子峰失去一分子 SO_3 产生；继续丢失一分子 CO_2 ，产生碎片离子 m/z 135；**PM1**、**PM3**、**PM4** 碎片离子与咖啡酸的基本一致，结合 UNIFI 平台推测三者均为咖啡酸硫酸化代谢产物。

3.3 肝脏中药源性成分 共鉴定出 13 个，包括 7 个原型化合物和 6 个代谢产物，提取离子色谱图见图 4，具体信息见表 1~2。

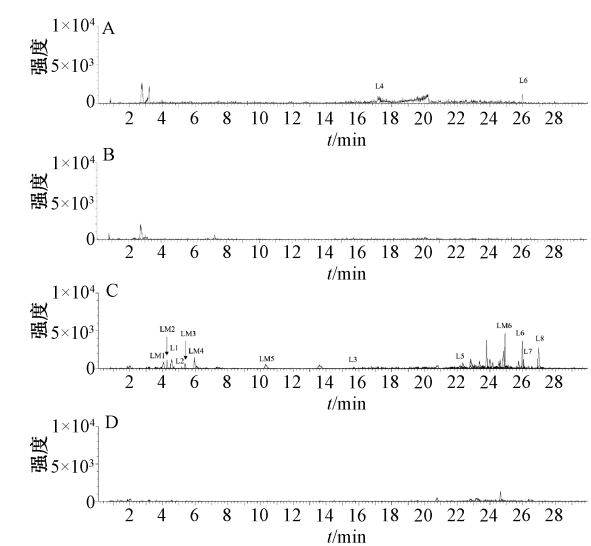
3.3.1 原型成分 **L1~L7** 的鉴定参照“3.1”项，结果分别为 4-羟基苯乳酸、原儿茶醛、疏花乙素、香茶菜甲素等。

3.3.2 代谢产物鉴定 以 **LM1**、**LM2** 为例，其

表 2 大鼠血浆、肝脏代谢产物鉴定结果

Tab. 2 Identification results of metabolites in rat plasma and liver

序号	t_R / min	化学式	实测值 m/z	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 m/z	名称
PM1	4.78	$C_9H_8O_7S$	258.991 5 [M-H] ⁻	1.2	179.030 6 [M-H-SO ₃] ⁻ 、135.043 3 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	咖啡酸硫酸化代谢产物
PM2	5.40	$C_{15}H_{16}O_{10}$	355.068 1 [M-H] ⁻	4.5	179.030 8 [M-H-GluA] ⁻ 、135.043 2 [M-H-GluA-CO ₂] ⁻	咖啡酸葡萄糖醛酸化代谢产物
PM3/LM4	5.98	$C_9H_8O_7S$	258.992 2 [M-H] ⁻	3.9	179.036 3 [M-H-SO ₃] ⁻ 、135.043 2 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	咖啡酸硫酸化代谢产物
PM4	6.09	$C_9H_8O_7S$	258.991 6 [M-H] ⁻	1.5	179.030 8 [M-H-SO ₃] ⁻ 、135.045 6 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	咖啡酸硫酸化代谢产物
PM5/LM5	10.31	$C_8H_8O_5S$	215.001 5 [M-H] ⁻	-0.5	135.043 2 [M-H-SO ₃] ⁻	咖啡酸脱羧化硫酸化代谢产物
PM6	11.94	$C_{10}H_8O_3$	177.054 0 [M+H] ⁺	-6.8	163.051 9 [M+H-CH ₂] ⁺ 、149.036 5 [M+H-CO] ⁺ 、135.045 9 [M+H-CO-CH ₂] ⁺	7-羟基香豆素甲基化代谢产物
PM7	16.32	$C_{15}H_{14}O_9$	339.073 5 [M+H] ⁺	5.6	163.051 9 [M+H-GluA] ⁺ 、135.045 0 [M+H-GluA-CO] ⁺	7-羟基香豆素葡萄糖醛酸化代谢产物
PM8	16.86	$C_{10}H_{10}O_4$	195.064 5 [M+H] ⁺	-6.2	177.065 2 [M+H-H ₂ O] ⁺ 、163.046 7 [M+H-H ₂ O-CH ₂] ⁺ 、135.041 9 [M+H-H ₂ O-CH ₂ -CO] ⁺	7-羟基香豆素羟基化甲基化还原化代谢产物
PM9	20.46	$C_{10}H_{10}O_4$	195.064 5 [M+H] ⁺	-6.2	177.065 2 [M+H-H ₂ O] ⁺ 、163.051 9 [M+H-H ₂ O-CH ₂] ⁺ 、135.041 3 [M+H-H ₂ O-CH ₂ -CO] ⁺	7-羟基香豆素羟基化甲基化还原化代谢产物
LM1	4.08	$C_8H_8O_7S$	246.990 7 [M-H] ⁻	-1.5	167.033 5 [M-H-SO ₃] ⁻ 、123.042 2 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	香草酸硫酸化代谢产物
LM2	4.28	$C_8H_8O_7S$	246.990 8 [M-H] ⁻	-1.6	167.033 2 [M-H-SO ₃] ⁻ 、123.039 9 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	香草酸硫酸化代谢产物
LM3	5.38	$C_9H_8O_7S$	258.990 8 [M-H] ⁻	-1.5	179.033 6 [M-H-SO ₃] ⁻ 、135.045 6 [M-H-SO ₃ -CO ₂] ⁻	咖啡酸硫酸化代谢产物
LM6	24.82	$C_{20}H_{24}O_8S$	423.110 2 [M-H] ⁻	-2.8	328.129 8 [M-H-SO ₃ -CH ₃] ⁻ 、313.108 0 [M-H-SO ₃ -2CH ₃] ⁻	疏花乙素硫酸化代谢产物



注：A、C 分别为正负离子模式给药肝脏，B、D 分别为正负离子模式空白肝脏。

图 4 大鼠肝脏提取离子色谱图

Fig. 4 Extracted ion chromatograms of rat liver

准分子离子峰分别为 m/z 246.990 7 [M-H]⁻、246.990 8 [M-H]⁻，推测其化学式为 $C_8H_8O_7S$ ，互为同分异构体，与香草酸相比多 1 个 SO₃，碎片离子 m/z 167、123 由准分子离子峰连续失去一分子 SO₃ 和一分子 CO₂ 所得，结合 UNIFI 平台推测两者均为香草酸硫酸化代谢产物。

3.4 网络药理学研究

3.4.1 原型成分相关靶点 将 15 种原型成分导入 2268

TCMSP 数据库，收集相关靶点 110 个；通过 Swiss Target Prediction 数据库，获得相关靶点 477 个，合并，去除重复项，最终得到 367 个。

3.4.2 肝纤维化相关靶点 以“Liver fibrosis”为关键词，分别通过 OMIM、DisGeNET 数据库获得相关靶点 174、269 个，合并，去除重复项，最终得到 439 个。

3.4.3 PPI 网络 将药物、疾病靶点进行映射，得到交集靶点 45 个，见图 5A。如图 5B 所示，PPI 网络图中有 41 个节点、313 个边，节点表示靶标，Degree 值越大，靶标越大，颜色越深，对整个网络的影响越明显。结果，共筛选得到 15 个核心靶点，包括肿瘤坏死因子（TNF）、转录激活因子 3（STAT3）、表皮生长因子受体（EGFR）、过氧化物酶体增生激活受体 γ （PPARG）、基质金属蛋白酶 9（MMP9）、Toll 样受体 4（TLR4）、成纤维细胞生长因子 2（FGF2）、前列腺素内过氧化物合酶 2（PTGS2）、趋化因子配体 2（CCL2）、白介素 4 重组蛋白（IL4）、基质金属蛋白酶 2（MMP2）、转录激活因子 1（STAT1）、纤溶酶原激活物抑制剂 1 型（SERPINE1）、血小板衍生生长因子受体 β （PDGFR β ）和基质金属蛋白酶 13（MMP13）。

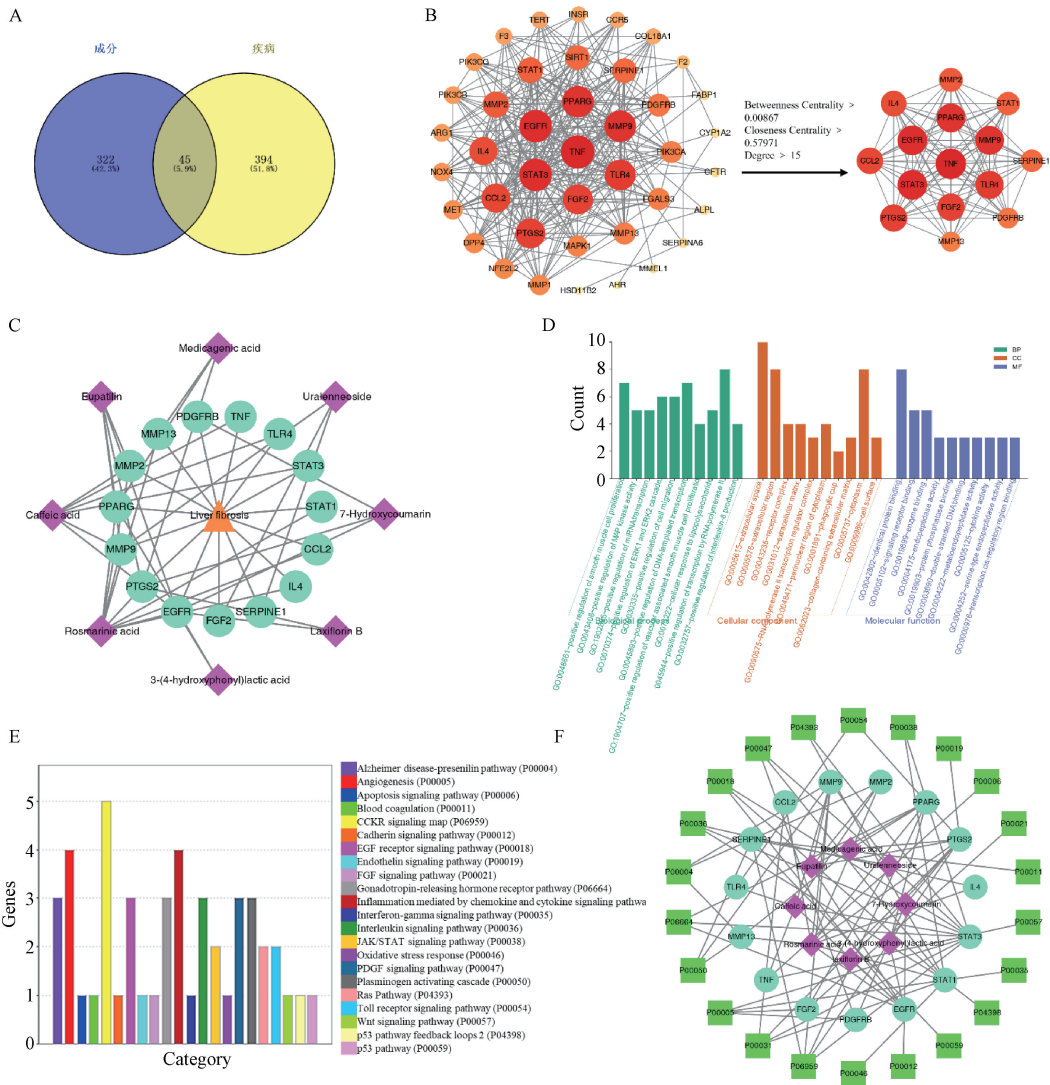
3.4.4 “活性成分-核心靶点-疾病”网络 菱形节点代表活性成分，圆形节点代表核心靶点，三角形节点代表肝纤维化。由图 5C 可知，该网络包含

24 个节点和 48 条边，其中活性成分 8 个，核心靶点 15 个，疾病 1 个，分别为迷迭香酸、咖啡酸、异泽兰黄素、苜蓿酸、乌拉尔新苷、7-羟基香豆素、疏花乙素和 4-羟基苯乳酸。

3.4.5 GO、通路富集分析 由图 5D 可知，共得到 BP 条目 121 个、CC 条目 10 个、MF 条目 18 个，分别选取排名前十者进行可视化。在 BP 方面，靶点主要涉及平滑肌细胞增殖、细胞迁移、MAP 激酶活性、DNA 模板转录的正向调节；在 CC 方面，靶点主要涉及细胞外区域、细胞外基质、细胞表面、细胞质核周区域等；在 MF 方面，靶点主要涉及蛋白磷酸酶结合、细胞因子活性、信号受体结合、酶结合等。由图 5E 可知，共得到通路 22 条，包括血管生成（P00005）、细胞凋亡信号通路（P00006）、

CCKR 信号网络（P06959）、钙粘蛋白信号通路（P00012）、EGF 受体信号通路（P00018）、内皮素信号通路（P00019）、FGF 信号通路（P00021）、趋化因子和细胞因子介导的炎症信号通路（P00031）、白细胞介素信号通路（P00036）、JAK/STAT 信号通路（P00038）、纤溶酶原激活级联（P00050）和 Toll 受体信号通路（P00054）等。

3.4.6 “活性成分-核心靶点-通路”网络 菱形节点代表活性成分，圆形节点代表核心靶点，方形节点代表通路。由图 5F 可知，该网络包含 40 个节点、80 条边，其中活性成分 8 个，靶点 15 个，通路 22 个，揭示了活性成分与核心靶点之间的协同治疗作用，以及靶点与通路之间的相互作用关系，反映了线纹香茶菜发挥抗肝纤维化功效的整体性特征。



注：A 为体内成分与肝纤维化相关靶点韦恩图，B 为 PPI 网络，C 为“活性成分-核心靶点-疾病”网络，D 为 GO 功能富集分析，E 为通路富集分析，F 为“活性成分-核心靶点-通路”网络。

图 5 线纹香茶菜水提取物作用机制的网络药理学分析图

Fig. 5 Network pharmacology analysis plots for action mechanisms of aqueous extract of *I. lophanthoides*

4 讨论与结论

揭示入血、入靶器官的药源性成分是阐释药效物质的重要环节，本研究建立 UPLC-Q-TOF/MS 法，在 30 min 内实现了对线纹香茶菜水提取物及其入血、入肝成分的系统分析。结果，从给药组血浆、肝脏中检出 4 种黄酮类原型成分，未发现其代谢产物，可能与其口服生物利用度较低有关；检出 4 种萜类原型成分和 1 个代谢产物，后者发生了硫酸化；检出 5 种有机酸类原型成分和 8 个代谢产物，以Ⅱ相代谢为主，包括硫酸化、葡萄糖醛酸化、脱羧化硫酸化等，可为其他中药或含线纹香茶菜中成药的化学成分快速分析提供参考。

在体内成分分析的基础上，本研究采用网络药理学的方法筛选了 8 种活性成分，分别为迷迭香酸、咖啡酸、异泽兰黄素、苜蓿酸、乌拉尔新苷、7-羟基香豆素、疏花乙素和 4-羟基苯乳酸。基于 PPI 网络和“活性成分-核心靶点-疾病”网络，获得 15 个核心靶点，其中 TNF、CCL2、IL4 和 TLR4 参与炎症及免疫反应，影响肝纤维化进展，TLR4 作为重要的模式识别受体，在免疫调节中发挥核心作用，其激活可诱导 TNF- α 和 CCL2 的释放^[22]，而 EGFR、FGF2、STAT1 和 STAT3 则在肝星状细胞（HSCs）的增殖及活化中发挥关键作用。例如，FGF2 可通过与 FGFR 相互作用，在活化的 HSCs 中高度过表达，并抑制其进一步活化^[23-24]。此外，MMP2、MMP9、MMP13、SERPINE1 和 PTGS2 在肝纤维化过程中通过调节基质的降解和合成，维持动态平衡^[25-27]。通路富集分析结果表明，线纹香茶菜的抗肝纤维作用可能与 EGF 受体信号通路、趋化因子和细胞因子介导的炎症信号通路、JAK/STAT 信号通路、Toll 受体信号通路等有关，其中 EGF 受体信号通路和 JAK/STAT 信号通路在 HSCs 的激活和增殖中起重要作用^[28-29]；趋化因子和细胞因子介导的炎症信号通路和 Toll 受体信号通路可促进免疫细胞的募集，影响 HSCs 活化及纤维化进程^[30]。进一步分析发现，迷迭香酸、咖啡酸、异泽兰黄素等可能通过作用于 STAT3、PTGS2、MMP9、TLR4、TNF、EGFR 等核心靶点，调节 EGF 受体信号通路、趋化因子和细胞因子介导的炎症信号通路、Toll 受体信号通路等，在炎症和免疫反应、肝星状细胞活化和增殖、基质胶原蛋白降解等方面发挥抗肝纤维化作用。

综上所述，本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS 法结合数据后处理策略，对线纹香茶菜水提取物化学成

分及其入血、入肝成分进行系统分析，在明确体内药源性成分群的基础上，采用网络药理学构建“活性成分-核心靶点-疾病”“活性成分-核心靶点-通路”网络，初步揭示其抗肝纤维化的活性成分、核心靶点及通路，可为相关药效物质基础、作用机制研究提供科学参考。

参考文献：

[1] 孙礼芹, 钱 菲, 李医明, 等. 多基源溪黄草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(6): 88-98.

[2] 许琼梅, 李跃龙, 曹后康, 等. 溪黄草水提物对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的保护作用及机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(20): 2791-2796.

[3] 叶秋莹, 张黎黎, 黄自通, 等. 溪黄草水提物对酒精性肝损伤的保护作用研究[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(21): 24-28.

[4] 黄 莎, 莫 婵, 曾 婷, 等. 23 种岭南中药抗肝纤维化有效部位的高通量筛选[J]. 今日药学, 2018, 28(10): 655-660.

[5] 邱佳佳, 刘军民, 詹若挺, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 UPLC-DAD 的不同品种溪黄草主要化学成分分析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3539-3547.

[6] Wong L L, Liang Z T, Chen H B, *et al.* Rapid differentiation of Xihuangcao from the three *Isodon* species by UPLC-ESI-QTOF-MS/MS and chemometrics analysis[J]. *Chin Med*, 2016, 11(1): 48.

[7] 覃 萍, 苏阳静, 陈永苗, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 的三种基原溪黄草及其干预小鼠肝纤维化的血清化学研究[J]. 中南药学, 2024, 22(2): 296-301.

[8] Jiang Y Y, Liu N, Zhu S R, *et al.* Elucidation of the mechanisms and molecular targets of Yiqisixue Formula for treatment of primary immune thrombocytopenia based on network pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1136.

[9] 宗 政, 胡 扬, 徐蓓蕾, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和网络药理学探讨菟丝子-枸杞子药对治疗早发性卵巢功能不全的成分及机制[J]. 中成药, 2025, 47(2): 649-658.

[10] 郭忠会, 罗 鑫, 冯玉燕, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF/MS、GC-MS 陈皮化学成分分析及其治疗“痰、咳、喘”网络药理学研究[J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1715-1734.

[11] 陈奎奎, 农雨欣, 郭忠会, 等. 鸡骨草水提物灌胃大鼠后的体内成分及代谢途径分析[J]. 中国药房, 2024, 35(13): 1576-1581.

[12] Zhao X Y, Su H, Chen H Y, *et al.* Integrated serum pharmacochemistry and network pharmacology to explore the mechanism of Yi-Shan-Hong Formula in alleviating chronic liver injury[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155439.

[13] 郭忠会, 贾志鑫, 陈奎奎, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析何首乌提取物体内内外成分[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2796-2805.

[14] 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.

[15] 刘悦, 丁晓彦, 王娜, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Plus-Orbitrap MS 的丹参提取物成分表征及其抗血栓作用谱效相关药效物质基础解析[J]. 中草药, 2024, 55(5): 1609-1619.

[16] 李琛, 王荣浩, 王丁众, 等. UPLC-Orbitrap HRMS 法测定小鼠血液中香豆素及其代谢物[J]. 河南师范大学学报(自然科学版), 2017, 45(2): 38-42.

[17] Jiang L, Belwal T, Huang H, *et al.* Extraction and characterization of phenolic compounds from bamboo shoot shell under optimized ultrasonic-assisted conditions: A potential source of nutraceutical compounds[J]. *Food Bioprocess Tech*, 2019, 12(10): 1741-1755.

[18] 陈嘉慧, 张雅心, 刘孟华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的丹参水提液全成分分析[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 1-9.

[19] Yang Y, Zhao H, Zhu F, *et al.* Analysis of isoflavones in *Pueraria* by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS and study on α -glucosidase inhibitory activity[J]. *Foods*, 2022, 11(21): 3523.

[20] Chen X, Liao R N, Xie Q L. Abietane diterpenes from *Rabdosia serra* (Maxim) Hara[J]. *J Chem Res*, 2001, 2001(4): 148-149.

[21] Li X, Xiao W L, Pu J X, *et al.* Cytotoxic ent-kaurene diterpenoids from *Isodon phyllostachys*[J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(13): 1336-1340.

[22] Zhao D, Xue C, Yang Y F, *et al.* Lack of Nogo-B expression ameliorates PPAR γ deficiency-aggravated liver fibrosis by regulating TLR4-NF- κ B-TNF- α axis and macrophage polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113444.

[23] Gonzalez-sanchez E, Vaquero J, Caballero-diaz D, *et al.* The hepatocyte epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway regulates the cellular interactome within the liver fibrotic niche[J]. *J Pathol*, 2024, 263(4-5): 482-495.

[24] Kurniawan D W, Booiink R, Pater L, *et al.* Fibroblast growth factor 2 conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (FGF2-SPIONs) ameliorate hepatic stellate cells activation *in vitro* and acute liver injury *in vivo*[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 640-652.

[25] Kurzepa J, Mdro A, Czechowska G, *et al.* Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases[J]. *HBPD Int*, 2014, 13(6): 570-579.

[26] Mutsaers H, Nørregaard R. Prostaglandin E₂ receptors as therapeutic targets in renal fibrosis[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2022, 41(1): 14-13.

[27] Komeili-movahhed T, Moslehi A. Protective effect of rosmarinic acid on inflammatory changes of hepatic cells in non-alcoholic steatohepatitis in mice: Cyclooxygenase 2/prostaglandin E₂ pathway[J]. *Qom Univ Med Sci J*, 2023, 16(11): 868-879.

[28] Ibrahim M K, El-din N. JAK-STAT signaling in liver fibrosis[M]. Boca Raton: CRC Press, 2020: 143-158.

[29] Luo H, Li L, Tang J, *et al.* Amygdalin inhibits HSC-T6 cell proliferation and fibrosis through the regulation of TGF- β /CTGF[J]. *Mol Cell Toxicol*, 2016, 12: 265-271.

[30] Gao Y, Xi B T, Li J N, *et al.* Scoparone alleviates hepatic fibrosis by inhibiting the TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 3044-3058.