

· 药理研究 ·

DOI: 10.26946/j.cnki.1000-3649.sczy.2507170007

## 基于网络药理学及动物实验验证探讨跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的作用机制

赖昌荣<sup>1,2</sup>, 曾展鹏<sup>2,△</sup>, 万奕辉<sup>1,2</sup>, 龙丽丽<sup>1,2</sup>, 郑伟杰<sup>2</sup>, 植月森<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006; 2. 广州市番禺区中医院 / 广州中医药大学番禺医院, 广东 广州 511400)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学及动物实验研究跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的作用机制, 为拓展临床应用提供理论依据。**方法** 检索中药系统药理学分析平台挖掘跌打一方关键成分和相关靶点基因, 在 GeneCards、OMIM、DrugBank 等数据库中搜索膝关节外伤后肿胀的目标靶点基因, 并使用 R Venn 软件进行分析。根据筛选结果, 得到跌打一方与膝关节外伤后肿胀相关的交集靶点基因。在 Cytoscape 3.8.0 软件上构建“药物—成分—作用靶点网络图”并从中筛选出核心成分; 在 String 平台上获取交集靶点基因的蛋白互作 (PPI) 网络进一步确定核心靶点。应用 R 软件对交集靶点基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析获取可能的信号通路。选取部分核心成分、核心靶点, 使用 AutoDock 等软件进行分子对接。最后进行动物实验验证。**结果** 跌打一方在治疗膝关节外伤后肿胀的主要活性成分包括槲皮素、木犀草素、山奈酚等, 核心靶点基因则涵盖 MAPK14、TNF、IL-1B、IL-6、MAPK3、RAS、FOS、AKT1 等。GO 和 KEGG 富集分析表明跌打一方可能通过干预炎症信号的转导及相关基因的转录调控等过程, 调控 MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等, 实现对膝关节外伤后肿胀的有效治疗。核心靶点与核心活性成分的分子对接结果良好。动物实验测量结果显示, 跌打一方可有效改善大鼠膝关节外伤后肿胀情况 ( $P<0.05$ ), 且跌打一方对膝关节肿胀的缓解作用优于对照组和消脱止组 ( $P<0.05$ )。Western blot 分析显示, 通过两次独立的实验, 系统评估了消脱止和跌打一方对多种关键信号通路蛋白 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 表达的影响。结果表明, 两种干预措施均能显著抑制这些蛋白的表达, 且跌打一方的效果显著优于消脱止组 (均  $P<0.05$ )。ELISA 检测结果进一步显示, 与对照组相比, 跌打一方能显著降低模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平, 且效果优于消脱止 ( $P<0.05$ )。跌打一方还显著降低 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 这些关键信号蛋白的血清含量 (均  $P<0.05$ )。表明跌打一方能有效抑制膝关节外伤后肿胀引起的炎症反应, 并显著调控 ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴的活性。**结论** 本研究初步阐明了跌打一方通过多成分、多靶点、多通路协同作用, 治疗膝关节外伤后肿胀的潜在机制。其主要作用可能是通过调控 ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴中的关键节点, 抑制炎症反应, 从而有效缓解膝关节外伤后肿胀。该研究为跌打一方的临床应用及疗效有效性提供了一定的理论依据。

**关键词:** 跌打一方; 膝关节外伤后肿胀; 网络药理学; 分子对接; 动物实验

**中图分类号:** R285

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-3649(2025)12-0123-15

基金项目: 广东省中医药局科研项目资助 (20222162); 番禺区科技计划重点医疗卫生项目 (2023-Z04-102)。

第一作者: 赖昌荣, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治骨科疾病, E-mail: LCR18350@163.com。

<sup>△</sup>通讯作者: 曾展鹏, 硕士, 硕士研究生导师, 副主任医师, 研究方向: 骨伤科 (运动医学、创伤骨科、关节外科) 方面, E-mail: 21474082@qq.com。

引用格式: 赖昌荣, 曾展鹏, 万奕辉, 等. 基于网络药理学及动物实验验证探讨跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的作用机制[J]. 四川中医, 2025, 43(12): 123-137.

## Exploring the mechanism of Dieda Yifang prescription in treating post-traumatic knee swelling based on network pharmacology and experimental validation

LAI Changrong<sup>1,2</sup>, ZENG Zhanpeng<sup>2,Δ</sup>, WAN Yihui<sup>1,2</sup>, LONG Lili<sup>1,2</sup>, ZHENG Weijie<sup>2</sup>, ZHI Yuesen<sup>2</sup>

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Panyu Hospital of Traditional Chinese Medicine/Guangzhou University of Chinese Medicine Panyu Hospital, Guangzhou 511400, China)

**Abstract: Objective** This study integrates network pharmacology and animal experiments to systematically elucidate the mechanism of Dieda Yifang prescription in alleviating post-traumatic knee swelling, thereby providing a theoretical basis for its clinical application. **Methods** Potential active compounds and target genes of Dieda Yifang prescription were retrieved from the TCMSD database. Disease-related targets associated with post-traumatic knee swelling were collected from GeneCards, OMIM, and DrugBank. Common targets were identified using R Venn software. A "compound-target" network was constructed with Cytoscape 3.8.0 to identify core bioactive compounds. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed via STRING, and core targets were further screened. GO and KEGG enrichment analyses were conducted using R software. Molecular docking of key compounds and targets was performed with AutoDock. Finally, *in vivo* validation was carried out in a rat model of knee injury. **Results** Key active compounds of Dieda Yifang prescription, including quercetin, luteolin, and kaempferol, were identified. Critical target genes such as MAPK14, TNF, IL-1B, IL-6, MAPK3, RAS, FOS, and AKT1 were significantly enriched. KEGG analysis revealed that the prescription may modulate multiple signaling pathways, including MAPK, TNF, IL-17, and PI3K/Akt. Molecular docking confirmed strong binding affinity between core compounds and targets. Animal experiments demonstrated that Dieda Yifang prescription significantly reduced knee swelling in rats ( $P<0.05$ ), outperforming both the control and positive drug groups. Western blot analysis indicated that the prescription markedly downregulated the expression of p38 MAPK, Fos, AKT1, Ras, and MAPK3 (ERK1) ( $P<0.05$ ). ELISA results further showed that serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 were significantly reduced in the treatment group compared to model and reference drug groups ( $P<0.05$ ). These findings suggest that Dieda Yifang prescription effectively suppresses inflammatory responses and regulates the ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras signaling axis. **Conclusion** Dieda Yifang prescription alleviates post-traumatic knee swelling through multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms, primarily *via* modulation of the ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras signaling axis and inhibition of key inflammatory mediators. This study provides a pharmacological foundation for the clinical use of Dieda Yifang prescription.

**Keywords:** Dieda Yifang prescription; Post-traumatic knee swelling; Network pharmacology; Molecular docking; Animal experiment

膝关节外伤后肿胀作为运动医学领域常见的临床难题,其病理进程与创伤后过度炎症反应密切相关<sup>[1]</sup>。现代医学认为,膝关节外伤后肿胀的机制主要包括局部血管损伤导致的毛细血管通透性增加、炎症细胞浸润及炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)大量释放,进而激活 MAPK、NF- $\kappa$ B 等信号通路,加剧水肿与疼痛反应<sup>[2,3]</sup>。此外,淋巴回流受阻、组织间隙液体积聚也是肿胀形成的重要因素。《医宗金鉴》里有“人之气血周流不息,稍有壅滞,即作肿矣”的说法,中医认为,膝关节遭受跌扑挫伤,筋骨皮肉都会受损,导致经络失和,气血运行不畅,从而气滞血瘀,郁于体内,谓之为“血瘀必兼气滞”,从而导致膝关节肿胀疼

痛<sup>[4]</sup>。针对膝关节外伤后肿胀的治疗,中西医各有其独特的方法。西医治疗中,常通过非甾体消炎药(NSAIDs)、物理疗法和膝关节穿刺等方法来应对膝关节外伤后肿胀。物理疗法包括热敷、冷敷、理疗以及康复训练等,旨在减轻疼痛、消肿和恢复关节功能。对于部分严重的膝关节外伤,可能需要通过手术治疗<sup>[5]</sup>。而在中医治疗中,常采用中药熨敷、中药汤浸和针刺疗法来缓解疼痛、消肿,促进伤口愈合和恢复关节功能<sup>[6,7]</sup>。中医治疗注重整体调理,通过调理人体的阴阳平衡,促进自身的修复机能。

番禺区中医院自拟中药复方跌打一方,源自《医林改错》中所载的经典活血化瘀方,是在其

基础上加减化裁、改良而成的临床验方，由桃仁、红花、牛膝、当归、丹参、独活、木香、三七、赤芍、桑枝、甘草 11 味中药组成，具有活血散瘀、消肿止痛、舒筋活络的功效。临床上，跌打一方治疗膝关节外伤取得良好的临床疗效，能有效缓解肿胀和疼痛，但是其治疗消肿的具体作用机制目前尚不清楚。本研究采用网络药理学结合动物实验验证的方法，探讨跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的作用机制。通过网络药理学分析药物多组分间相互作用及协同机制，为该方的疗效提供科学依据，并为深入研究其药理作用奠定理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 筛选跌打一方关键成分及作用靶点

以本院自拟的由桃仁、红花、牛膝、当归、丹参、独活、木香、三七、赤芍、桑枝、甘草组成的跌打一方为研究对象。为了筛选方剂中的关键成分，使用中药系统药理学分析平台数据库 (TCMSP, <https://www.tcm-sp-e.com>) 进行分析。筛选标准为类药性 (DL)  $\geq 0.18$  和口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ 。通过该数据库的查询，获取了方剂中关键成分的信息。接下来，使用 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org>) 检索了上述关键成分对应的靶点。删除重复的基因简称，最终获得了跌打一方的关键成分和对应的作用靶点基因信息。

### 1.2 筛选膝关节外伤后肿胀的疾病靶点

本研究选用 GeneCards、OMIM 和 DrugBank 数据库进行膝关节外伤后肿胀相关疾病靶点的筛选。选择这些数据库的依据在于：GeneCards 是一个综合性的人类基因数据库，涵盖大量与疾病相关的基因信息；OMIM 专注于遗传性疾病相关基因的收录，适用于从遗传背景角度挖掘潜在靶点；DrugBank 则提供丰富的药物-靶点相互作用数据，有助于识别与肿胀治疗相关的靶标。这三个数据库在疾病关联性和靶点覆盖范围方面均被广泛认可，符合本研究的目标。本研究也尝试检索了 TTD (Therapeutic Target Database) 和 PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledgebase)

数据库，但由于 TTD 更侧重于已有明确治疗药物的成功靶点，而 PharmGKB 主要关注药物基因组学相关靶点，两者对“膝关节外伤后肿胀”这一表型直接相关靶点的收录有限，且与 GeneCards 等数据库的结果存在较高重合。为保证疾病靶点集的全面性和代表性，最终确定以 GeneCards、OMIM 与 DrugBank 的并集作为本研究最终的疾病靶点库。使用关键词 "swelling after knee trauma" 检索 GeneCards、OMIM 和 DrugBank 数据库，以收集膝关节外伤后肿胀的相关基因。剔除重复基因后，得到目标疾病靶点。

### 1.3 筛选跌打一方与膝关节外伤后肿胀的交集靶点

将已获得跌打一方作用靶点和膝关节外伤后肿胀的疾病靶点进行汇总和交集，得到跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的交集靶点，之后运用 R 软件的 Venn 包绘制韦恩图。

### 1.4 构建和分析跌打一方药物-活性成分-交集靶点关系网络图

在 Cytoscape 3.8.0 软件中，将跌打一方的药物活性成分及已获得的跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的潜在靶点 (交集靶点) 导入，建立药物活性成分-交集靶点网络图，在此基础上，通过对网络中各节点的度值和介度来评价其重要程度。数值越大，其重要性也就越大。通常认为，网络中的度值 (Degree) 越大，代表该化合物与靶点之间相关性越强。由此，可筛选出跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的核心活性成分。

### 1.5 构建和分析蛋白互作 (PPI) 网络

将跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的交集靶点导入 String 平台。在 String 平台中，选择 "Multiple proteins" 作为选项，将种属设为 "Homo sapiens"，并将置信度设为 " $\geq 0.9$ "。在此基础上，通过隐去不连续节点，建立具有交集基因关系的蛋白互作网 (PPI)。以 tsv 格式导出 PPI 网络。在 Cytoscape3.8.0 中导入 tsv 文件，并对网络进一步分析。在 Cytoscape 中，使用 CytoNCA 插件进行拓扑分析。根据 BC (介数中心性)、CC (紧密中心性)、DC (度中心性)、EC (特征向量中

心性)的参数值来筛选网络中的关键节点。为了筛选出核心靶点,保留那些在BC、CC、DC、EC参数中均大于各自中位值的节点。经过两次筛选后,剩下的节点即是所需要的核心靶点。

### 1.6 分析GO与KEGG

在R软件中通过org.Hs.eg.db程序包,将跌打一方与膝关节外伤后肿胀的交集靶点基因的简称转换为entrez ID。在此基础上,借助R软件中的clusterProfiler、enrichplot以及ggplot2程序包,对GO的功能和KEGG通路进行富集分析。根据P值和修正P值(q值)都不超过0.05来筛选。根据q值的大小,将GO分析结果的前10位和KEGG分析结果的前30位进行排序,并进行相应的绘图。这样的筛选和排序方式可以更好地突出富集分析中最具显著性的结果。

### 1.7 分子对接验证

本研究选取Degree值排名前5的活性成分(槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素、柚皮素)与PPI网络中筛选得到的8个核心靶点(MAPK14、TNF、IL-1B、IL-6、MAPK3、RAS、FOS、AKT1)开展分子对接验证。核心靶点的选择基于网络药理学分析结果,这些靶点在炎症反应、细胞凋亡调控、氧化应激等生物学过程中发挥关键作用,且与膝关节外伤后肿胀的病理机制密切相关。这些成分与靶点在网络中表现出高度的连接性,表明它们在“跌打一方”药效机制中可能处于核心地位。分子对接结果可用于评估活性成分与关键靶点之间的结合潜能,从而为该方剂多成分-多靶点协同作用机制提供结构生物学依据。从PubChem数据库下载活性成分的SDF格式分子结构,从PDB及AlphaFold数据库获取靶点蛋白的PDB格式三维结构。采用PyMOL软件去除蛋白水分子及原配体,确定对接口袋参数。通过AutoDock Tools将处理后的蛋白及配体文件转换为PDBQT格式,利用AutoDock Vina进行分子对接,最后通过PyMOL对对接结果进行可视化分析。

### 1.8 实验动物

Wistar大鼠18只(SPF级,雄性),4月龄,

购自广东省医学实验动物中心[动物实验许可证号:SYXK(粤)2022-0002,于(广州市黄埔区掬泉路3号B栋)饲养及实验,实验期间大鼠自由饮水摄食。本研究经锐格生物实验动物伦理委员会审查通过,符合动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利伦理的相关规定(审批号:20231207-001)。

1.8.1 试药与仪器 跌打一方(桃仁15g,红花10g,牛膝15g,当归10g,丹参20g,独活15g,木香10g,三七10g,赤芍15g,桑枝30g,甘草6g)饮片购自番禺区中医院中药房。将饮片放入蒸馏水中浸泡30min后水煎2次,合并滤液,浓缩成1.0g/mL药液,临用药液4℃保存,余药液-20℃保存备用。消脱止(批号H20090793,日本生晃营养药品株式会社)。

根据实验1.1~1.4筛选出核心靶点蛋白后购入以下试剂材料。TNF- $\alpha$ 、IL-6 ELISA试剂盒(E-EL-R2856、E-EL-R0015,武汉伊莱瑞特),IL-1 $\beta$  ELISA试剂盒(SEKR-0002,北京索莱宝),p38 MAPK、Fos、Ras ELISA试剂盒(ab221012、ab264626、ab134640),AKT1、MAPK3 ELISA试剂盒(E0382r、E1357r,武汉伊艾博),p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3、GAPDH(ab195049、ab208942、ab81283、ab108602、ab109282、ab8245,英国abcam公司),HRP标记山羊抗兔IgG(ZB-2301,北京中杉金桥)。Bio-Tek酶标仪ELX800(美国Bio-Tek公司);Mini-PROTEAN Tetra(美国伯乐公司)。

1.8.2 造模、分组及给药 选用18只4月龄Wistar大鼠,饲养一周后用腹腔注射麻醉,采用重锤坠落法造模,把大鼠的右膝部用脱毛膏脱毛后,固定在木板上,将0.2kg重的钢柱从25cm高处通过和其直径相当的铁管内自由砸在大鼠右膝部同一部位,连续打击2次,经X线检查排除骨折,造出膝关节外伤后肿胀模型。本研究选用消脱止(Melilotus Extract Tablets,草木犀流浸液)作为阳性对照药物。其主要成分为草木犀流浸液,所含香豆素类成分具有抗炎、抗渗出、促进淋巴回流、改善毛细血管通透性和血液循环等多重药

理作用,是临床上广泛应用于创伤、手术及静脉功能不全等原因所致软组织肿胀和水肿的经典药物<sup>[8,9]</sup>。通过将其设置为阳性对照组,本研究旨在以该公认有效的临床药物为基准,与“跌打一方”进行疗效比较,从而更科学、更具临床参考价值地评估后者的相对治疗优势及作用特点。将18只造模成功的大鼠随机分为3组,跌打一方组、消脱止组(阳性药物对照组)及生理盐水对照组,每组6只。剂量与分组设置参考预实验结果确定:大鼠与人的每千克体质量剂量折算系数为6.3,成人体质量以60kg计算,跌打一方低剂量( $4.95\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )效应不佳,而中剂量( $9.9\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )与高剂量( $19.8\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )抑制效果相当,故选择临床等效中剂量( $9.9\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ )进行机制验证,未设多剂量组以聚焦核心科学问题。跌打一方组给予跌打一方灌胃,消脱止组、对照组分别给予等量消脱止、生理盐水灌胃,每日1次,连续14天。

1.8.3 取材 术后当天、2天、7天、14天测量造模大鼠右腿周径,观察造模大鼠右腿的肿胀程度。14天后将大鼠处死取材:以2%戊巴比妥钠 $50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 腹腔注射深度麻醉后,迅速剪开胸腔暴露心脏,经左心室灌注 $4^{\circ}\text{C}$ 生理盐水至肝脏变白,断头处死,立即取材。

## 1.9 ELISA检测血清

各组大鼠眼球取血,分离血清,按照ELISA试剂盒说明书检测血清中炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及网络药理学筛选出的核心靶点蛋白p38 MAPK、MAPK3(ERK1)、Fos、AKT1、Ras的含量。

## 1.10 Western blotting检测

各组大鼠分别提取伤侧膝关节周围软组织蛋白,采用Mini-PROTEAN Tetra电泳系统(伯乐)和ELX800酶标仪(Bio-Tek),以含1%PMSF的RIPA裂解液冰上裂解伤侧膝关节软组织样本, $4^{\circ}\text{C}$ 12,000 rpm离心30分钟获取蛋白上清,BCA法测定浓度后上样 $30\mu\text{g}$ 进行SDS-PAGE电泳(12%分离胶,70V转120V)。转膜采用PVDF膜(300mA恒流,20~100 kDa转1.5小时),5%BSA封闭1小时后,一抗(AKT1 1:5000、Fos 1:1000、p38

MAPK 1:1000、MAPK3 1:1000、Ras 1:1000、GAPDH 1:1000,Abcam) $4^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,TBST洗膜 $2\times 5\text{min}$ 、 $2\times 10\text{min}$ ;使用辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔IgG二抗(1:5000),室温孵育50min后再洗 $2\times 5\text{min}$ 、 $2\times 10\text{min}$ 。ECL显影分析灰度值。以GAPDH为内参计算相对表达量。

1.10.1 实验分组与独立生物学重复 Western Blot实验共进行两次独立重复。

第一次实验:使用9只大鼠(每组 $n=3$ )完成从造模到显影的全流程。

第二次独立验证实验:间隔两月后,使用另外9只大鼠(每组 $n=3$ ),由不同操作人员使用同一厂家不同批次的试剂,独立重复上述全流程。

两次实验的蛋白样本均在相同条件下进行Western Blot检测。为直接验证实验结果的可靠性,我们对两次实验的数据分别进行了独立的统计分析(单因素方差分析)。

## 1.11 统计学处理方法

采用SPSS 27.0进行统计分析,GraphPad Prism 8.0绘制统计图。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析或非参数秩和检验,两两比较选用LSD或Dunnett's T3法。重复测量数据采用重复测量方差分析,并进行球形检验,不满足时采用Greenhouse-Geisser校正。均以( $P<0.05$ )为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 筛选活性成分

经TCMSP数据库检索,以 $\text{OB}\geq 30\%$ 、 $\text{DL}\geq 0.18$ 为筛选标准,找到了跌打一方中的中药所含的活性成分共计350个。其中,甘草有93个活性成分,木香有76个活性成分,丹参有65个活性成分,赤芍有29个活性成分,桃仁有23个活性成分,红花有22个活性成分,牛膝有20个活性成分,独活有9个活性成分,三七有8个活性成分,桑枝有3个活性成分,当归有2个活性成分。通过查询与这些成分相关的靶点,在TCMSP数据库中找到了4434个靶点。经过去除重复项后,通

过 UniProt 数据库将这些靶点规范为相应的基因名称,最终得到了 4434 个药物作用靶点(见表 1)。

表 1 “中药—活性成分—作用靶点”信息(按药物作用靶点大小降序排列)

序号	药物	活性成分	药物作用靶点
1	甘草	93	1769
2	丹参	65	932
3	红花	22	449
4	牛膝	20	444
5	三七	8	253
6	赤芍	29	158
7	桃仁	23	139
8	独活	9	93
9	桑枝	3	85
10	当归	2	69
11	木香	76	43

### 2.2 筛选膝关节外伤后肿胀的疾病靶点

使用关键词“swelling after knee trauma”,分别在 OMIM、GeneCards 和 DrugBank 数据库中进行检索。通过这些检索,分别获得了 262 个、

3271 个和 22 个与该关键词相关的疾病靶点。在剔除重复项后,共获得了 3420 个疾病靶点。

### 2.3 跌打一方与膝关节外伤后肿胀的交集靶点

运用 R 软件的 Venn 包绘制跌打一方作用靶点与膝关节外伤后肿胀疾病靶点的交集靶点韦恩图,共获得 173 个交集靶点(图 1)。

### 2.4 构建和分析药物—成分—交集靶点网络图

研究跌打一方药物活性成分与交集靶点之间的关系,构建“跌打一方药物—活性成分—交集靶点”网络图(图 2)。在这个网络中,根据

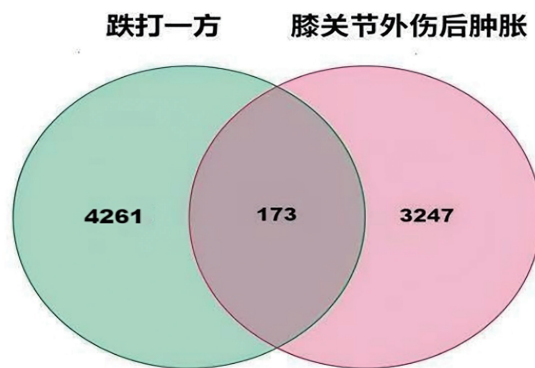


图 1 跌打一方与膝关节外伤后肿胀的交集靶点

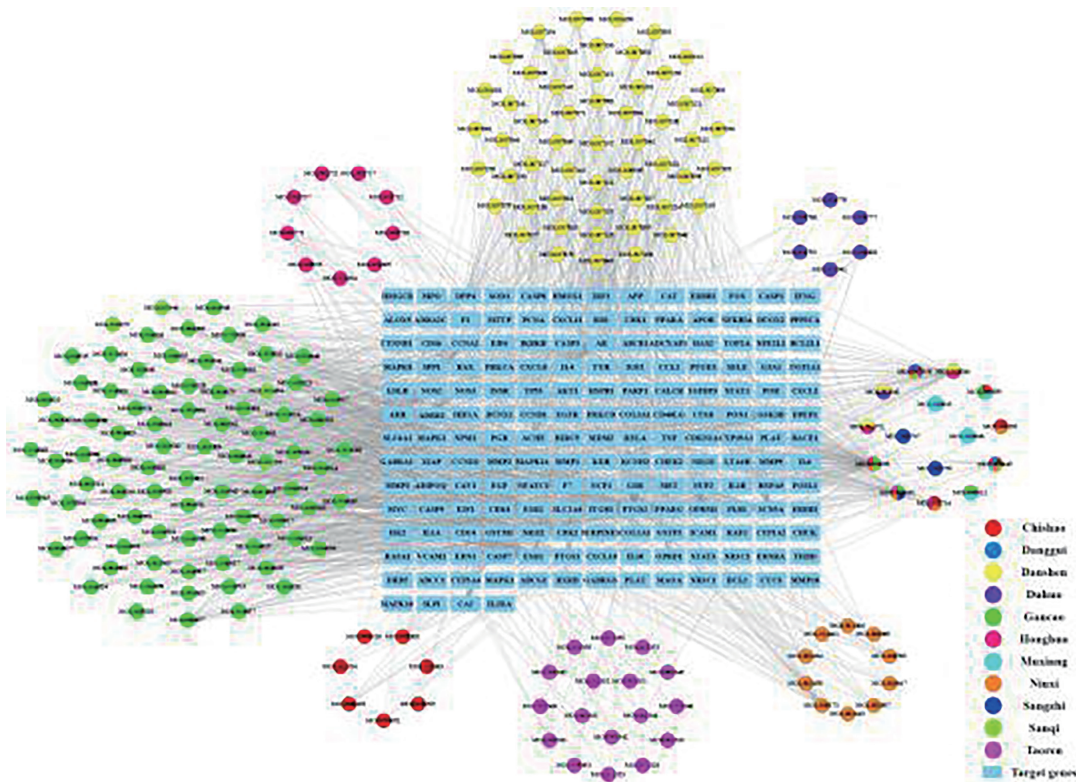


图 2 跌打一方药物—活性成分—交集靶点网络图

Degree 值排序，得到跌打一方的前 5 种核心活性成分依次为：槲皮素 (Degree=105)、木犀草素 (Degree=46)、山奈酚 (Degree=39)、汉黄芩素 (Degree=30)、柚皮素 (Degree=25)。

### 2.5 构建和分析蛋白互作(PPI)网络

将 173 个交集靶点导入 STRING 数据库蛋白相互作用网络 (图 3)。通过分析发现，该网络包含了 157 个节点和 1120 条边，将获得的蛋白质互作网络的数据导入 Cytoscape 3.8.0，选择 CytoNCA 软件计算中介中心性 (BC)、接近中心

性 (CC)、度中心性 (DC) 和特征向量中心性 (EC) 的打分按中位值进行过滤，第一次筛选结果为 49 个节点及 516 条边 (图 4)。然后重复上述操作，获得第二次筛选结果为 14 个节点及 102 条边 (图 4)。表明 MAPK14 (通常被称为 p38 MAPK)、TNF、IL-1B、IL-6、MAPK3 (又称为 ERK1)、RAS、FOS、AKT1 等在调控网络中起着核心作用，与作用靶点关联最为密切，与其他靶点的相关性最为明显，表明这些靶点可能是跌打一方在治疗膝关节外伤后肿胀发挥作用的核心靶点。

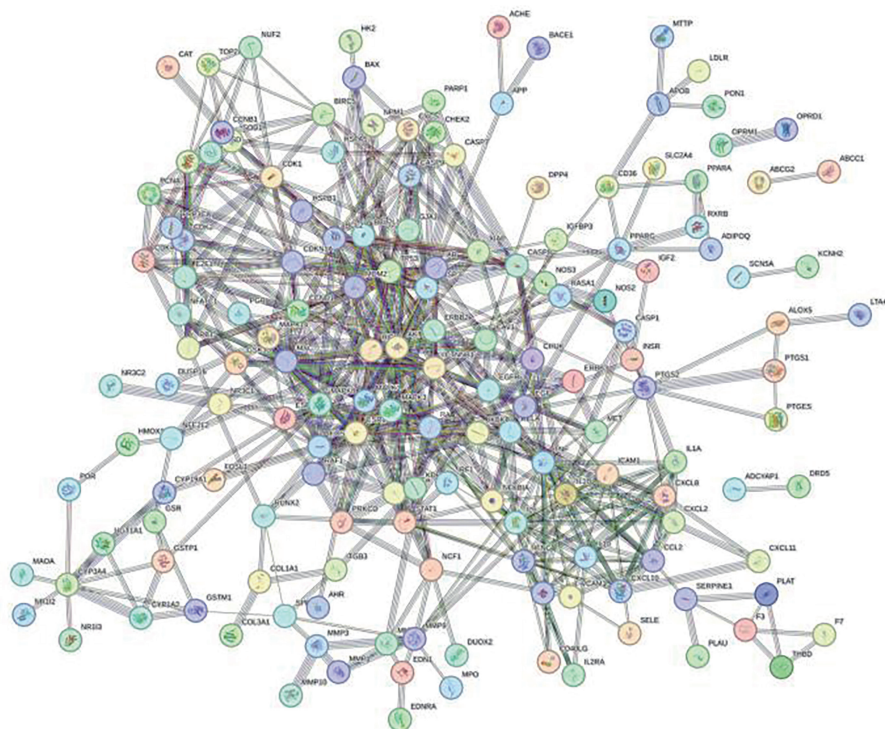


图 3 交集靶点 PPI 网络图

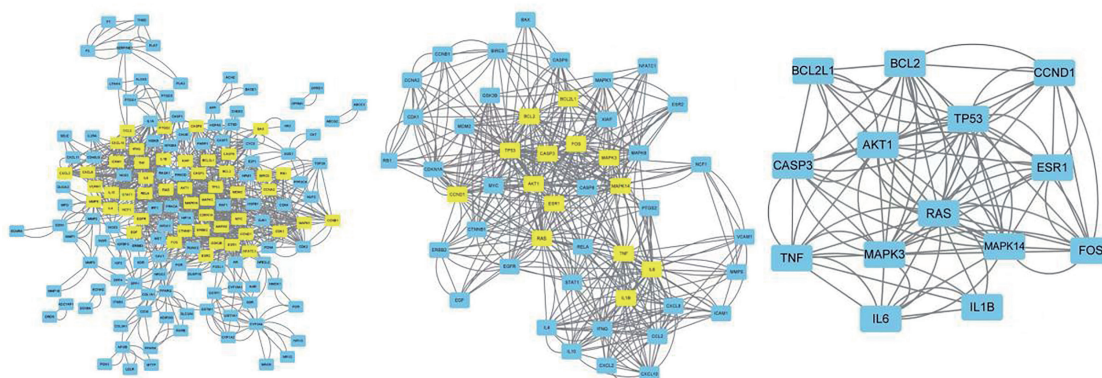


图 4 PPI 网络拓扑分析筛选核心靶点

### 2.6 分析GO和KEGG

GO 功能富集分析共筛选出 2967 个条目，包括 2654 个生物过程 (BP)、126 个细胞组分 (CC) 和 187 个分子功能 (MF)。生物过程主要包括炎症反应、调节氧化应激诱导的细胞死亡、调节免疫效应过程、调节脂质代谢过程等。细胞组分包括线粒体外膜、膜微区以及等离子体膜筏等结构。在分子功能方面，主要包括 DNA 结合转录因子、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子和模式识别受体活动。具体见图 5。根据 KEGG 通路富

集分析的结果，选出了 177 条通路。排除与疾病无关的通路，排名靠前的通路主要包括 MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等，见图 6。总的来说，我们可以推测跌打一方可能通过调控炎症反应、凋亡、免疫、脂质代谢等多个方面的生物学过程，调控 MAPK 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等多条信号通路，影响 ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴上的关键节点，减轻炎症反应 (图 7)，发挥治疗膝关节

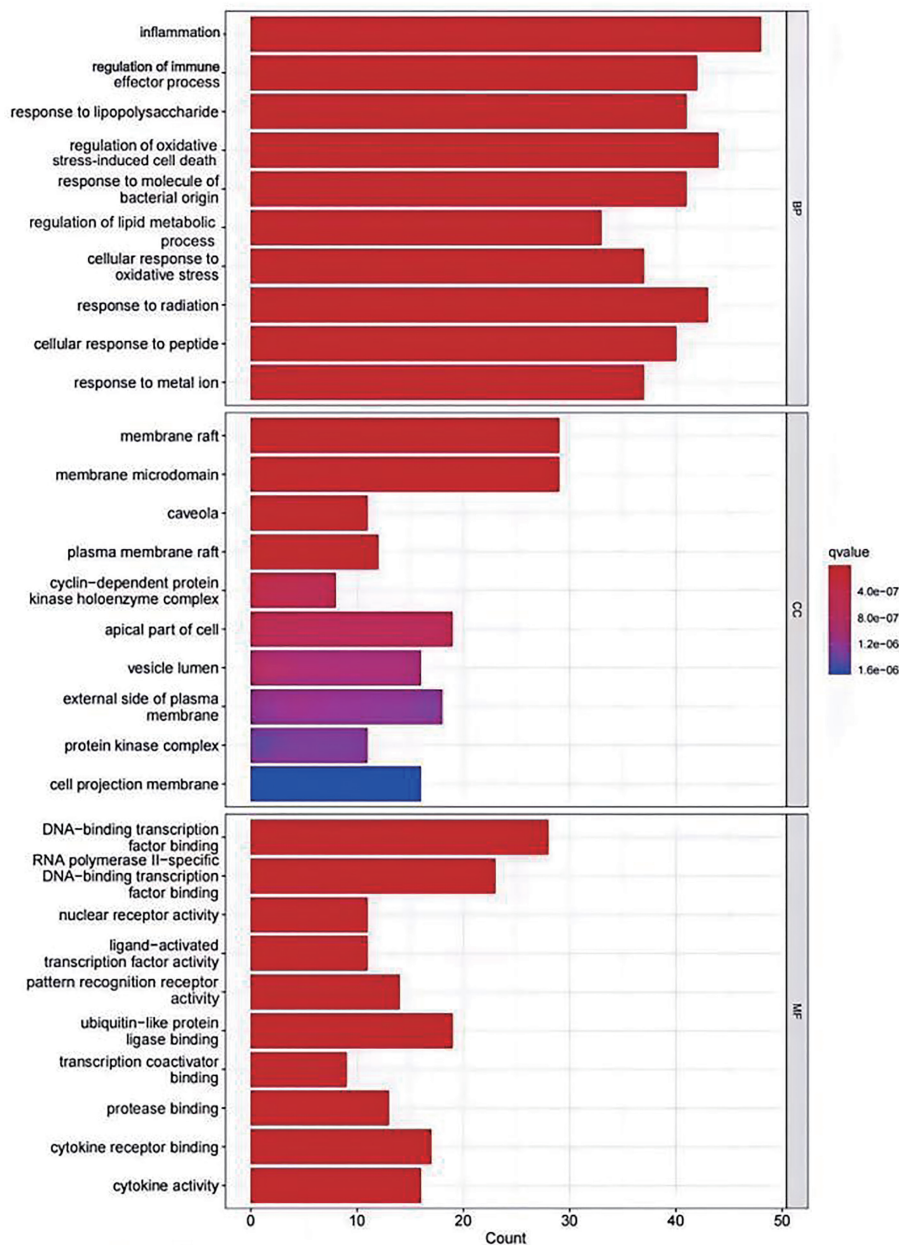


图 5 GO 功能富集



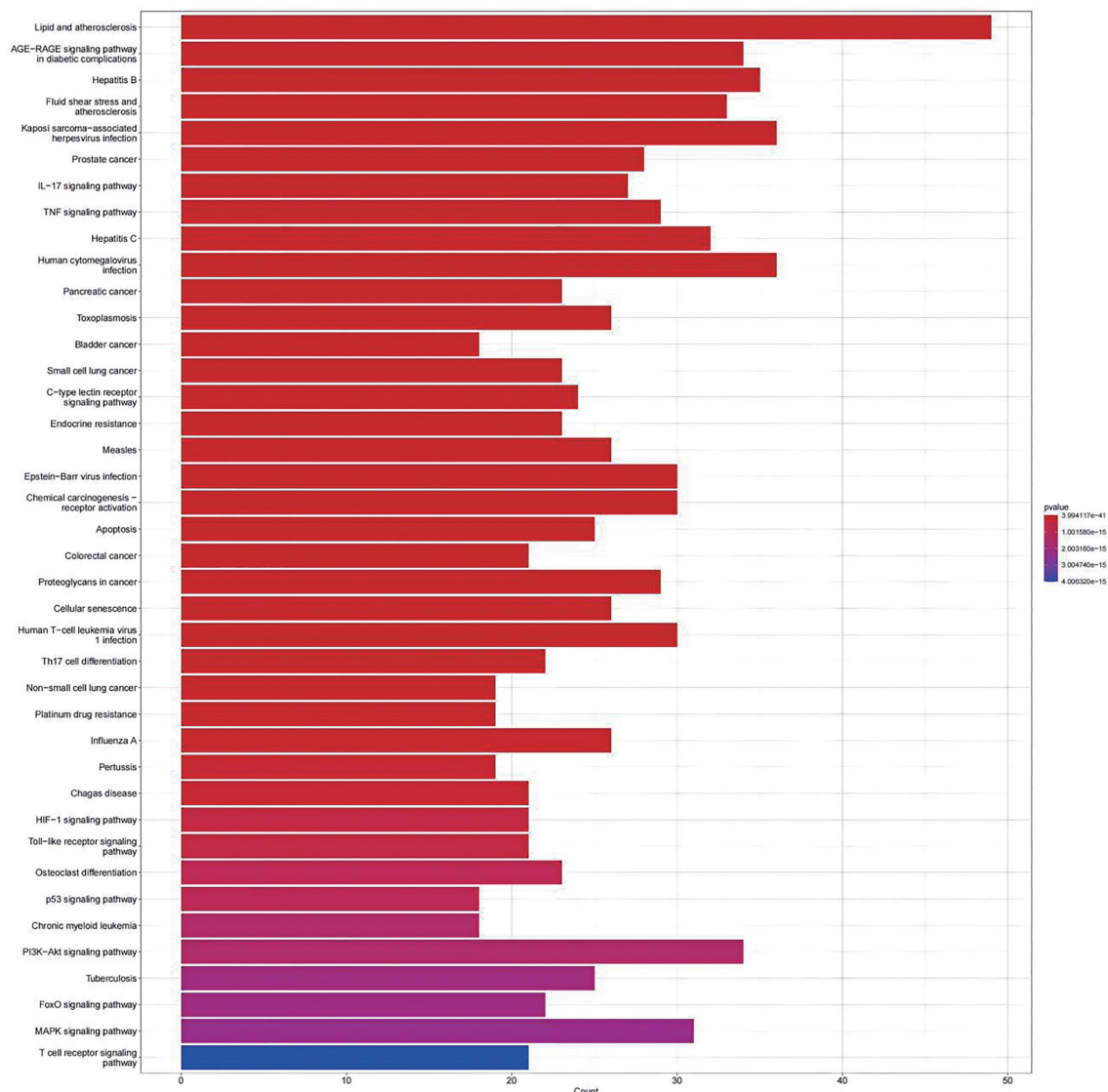


图6 KEGG通路富集

外伤后肿胀并改善患者的相关临床症状。

### 2.7 分子对接结果

本研究选取跌打一方 Degree 值最高的 5 个关键活性成分：槲皮素 (Quercetin)、木犀草素 (Luteolin)、山奈酚 (Kaempferol)、汉黄芩素 (Wogonin)、柚皮素 (Naringenin) 与 8 个核心靶点：MAPK14、MAPK3、FOS、AKT1、RAS、TNF、IL-1B、IL-6 进行分子对接验证，计算出最低结合能。一般认为，结果以结合能  $<-4.25\text{kcal/mol}$  表示两者间有一定的结合活性， $<-5.0\text{kcal/mol}$  表示有较好的结合活性， $<-7.0\text{kcal/mol}$  表示有强烈的结合活性。对接结果（见表 2）显示跌打一方的关键活性成分与核心靶点展现出优越

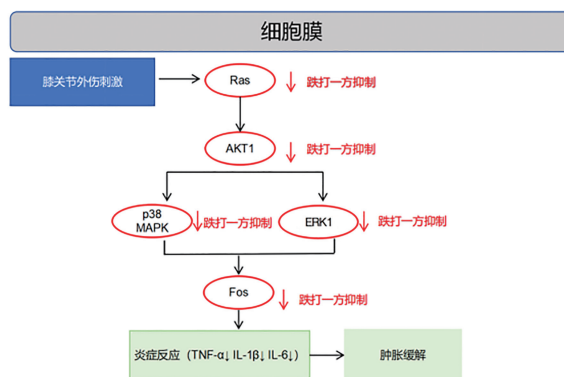


图7 跌打一方通过调控 ERK1/p38MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴缓解膝关节肿胀的机制示意图

的相互结合能力。将部分结果进行可视化呈现（图 8）。

表 2 核心化合物与核心靶点的结合能 (单位: kcal/mol)

序号	化合物/靶点	MAPK14	MAPK3	FOS	AKT1	RAS	TNF	IL-1B	IL-6
1	Quercetin	-9.0	-9.3	-5.6	-8.0	-6.7	-9.1	-6.7	-6.4
2	Luteolin	-8.5	-9.3	-5.5	-8.1	-6.6	-9.2	-7.2	-6.7
3	Kaempferol	-8.5	-7.3	-5.3	-7.7	-6.6	-9.1	-6.6	-6.3
4	Wogonin	-8.1	-8.7	-5.4	-7.7	-6.5	-6.5	-6.6	-6.3
5	Naringenin	-8.1	-9.3	-5.3	-8.1	-6.4	-8.7	-6.9	-6.5

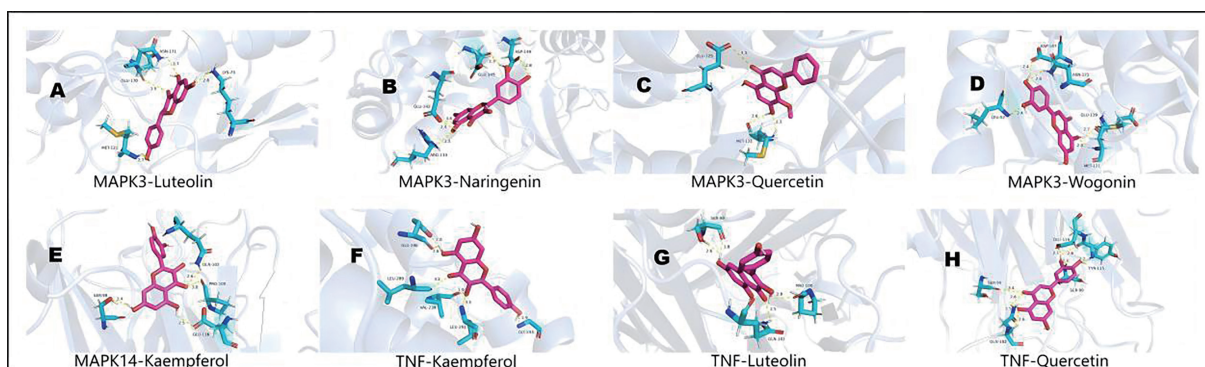


图 8 部分分子对接图

## 2.8 动物实验结果

2.8.1 跌打一方对大鼠膝关节外伤后肿胀的影响 采用重复测量方差分析评估三组大鼠术后伤侧膝关节周径的动态变化。结果显示：①时间主效应显著 ( $F_{时间}=95.054, P<0.001$ )，提示术后膝关节周径随恢复时间推移呈整体下降趋势；②组间主效应显著 ( $F_{组间}=5.597, P=0.015$ )，表明不同处理组间周径存在统计学差异；③时间 × 处理交互效应显著 ( $F_{交互}=34.091, P<0.001$ )，说明不同处理组的周径变化趋势存在异质性；④组内比较：对照组术后 7 天、14 天周径较术后当天显著下降 ( $P<0.05$ )；跌打一方组术后 14 天周径较术后当天、术后 2 天及 7 天分别下降 23.9%、13.9% 和 6.7% ( $P<0.05$ )；⑤组间比较：术后 14 天，跌打一方组周径显著低于对照组及消脱止组 ( $P<0.05$ )。见表 3。

2.8.2 跌打一方对大鼠血清中炎症因子及核心靶点蛋白含量的影响

2.8.2.1 炎症因子水平 如图 9 所示，对照组大鼠血清中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平显著升高。经药物治疗后，消脱止组与跌打一方组

表 3 大鼠伤侧膝关节周径 ( $\bar{x}\pm s, n=6, \text{cm}$ )

	术后当天	术后 2 天	术后 7 天	术后 14 天
对照组	5.20±0.28	5.08±0.26	4.97±0.31 <sup>a</sup>	4.92±0.29 <sup>a</sup>
消脱止组	5.08±0.26	4.82±0.34 <sup>a</sup>	4.67±0.33 <sup>a</sup>	4.48±0.38 <sup>abc</sup>
跌打一方组	5.13±0.40	4.53±0.50 <sup>a</sup>	4.18±0.32 <sup>ab*</sup>	3.90±0.20 <sup>abc*#</sup>
$F_{组间}, P_{组间}$	5.597, 0.015			
$F_{时间}, P_{时间}$	95.054, <0.001			
$F_{交互}, P_{交互}$	34.091, <0.001			

注：同组比较中，<sup>a</sup>表示与术后当天评分比较， $P<0.05$ ；<sup>b</sup>表示与术后 2 天比较， $P<0.05$ ；<sup>c</sup>表示与术后 7 天比较， $P<0.05$ 。组间比较中，\*表示与对照组比较， $P<0.05$ ；#消脱止组比较， $P<0.05$ 。

上述炎症因子水平均出现不同程度下降。其中，跌打一方组的降低效果最为显著，其 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 水平均显著低于对照组和消脱止组 ( $P<0.05$ )。

2.8.2.2 核心靶点蛋白水平 对网络药理学预测的核心靶点进行蛋白含量验证，结果(图 10)显示，膝关节外伤后，大鼠血清中 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras 及 MAPK3 (ERK1) 的含量显著升高。跌打一方干预后，这些关键信号蛋白的含量均被显著抑制，且其含量均显著低于对照组和消脱止

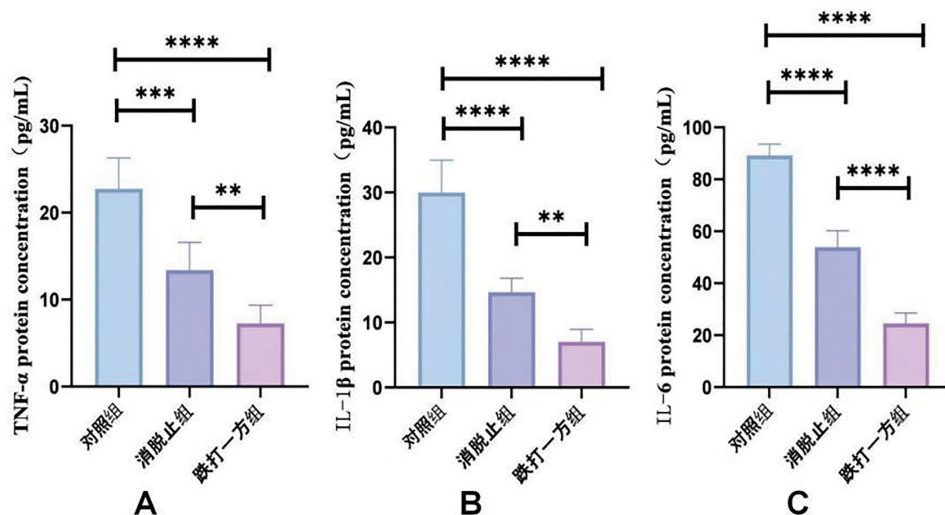


图9 跌打一方对大鼠血清中炎症因子水平的影响 (n=6)

注: A: 跌打一方对膝关节外伤后肿胀大鼠血清 TNF-α 水平的影响; B: 跌打一方对 IL-1β 水平的影响; C: 跌打一方对 IL-6 水平的影响; 与对照组相比, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001; 与消脱止组相比, \*\*P<0.01。

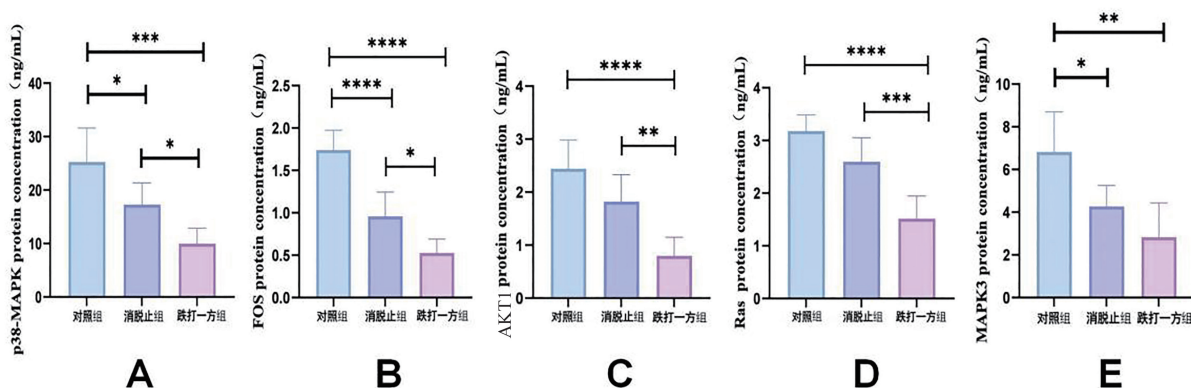


图10 跌打一方对大鼠血清中核心靶点蛋白水平的影响 (n=6)

注: A: 跌打一方对 p38 MAPK 蛋白表达的影响; B: 跌打一方对 Fos 蛋白表达的影响; C: 跌打一方对 AKT1 蛋白表达的影响; D: 跌打一方对 Ras 蛋白表达的影响; E: 跌打一方对 MAPK3 蛋白表达的影响; 与对照组相比, \*P<0.05, \*\*\*\*P<0.0001; 与消脱止组相比, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001。

组 (P<0.05)。消脱止组也可一定程度地下调部分蛋白水平,但其效果均低于跌打一方组 (P<0.05)。

以上结果表明,跌打一方能有效抑制膝关节外伤后肿胀引起的炎症反应,并显著调控 ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴的活性。

2.8.3 跌打一方对大鼠伤侧膝关节周围软组织 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 蛋白表达的验证 为验证网络药理学预测结果及确保实验发现的可靠性,我们独立进行了两次 Western Blot 实验。第一次独立实验 (n=3) 结果显示,各组蛋白表达水平如下:对照组最高,消

脱止组次之,跌打一方组最低。与对照组相比,消脱止组各蛋白表达均显著降低 (P<0.05); 与消脱止组相比,跌打一方组各蛋白表达进一步显著降低 (P<0.05) (见图 11A、表 4)。

为重复上述发现,我们在四周后进行了第二次独立的验证实验 (n=3, 使用不同批次试剂及不同操作人员)。第二次实验结果与第一次高度一致,各组间差异显著 (P<0.001),消脱止组和跌打一方组均显著低于对照组,且跌打一方组显著低于消脱止组 (P<0.05)。尤其是 MAPK3/GADPH 在跌打一方组中表达最低 (0.09 ± 0.02),

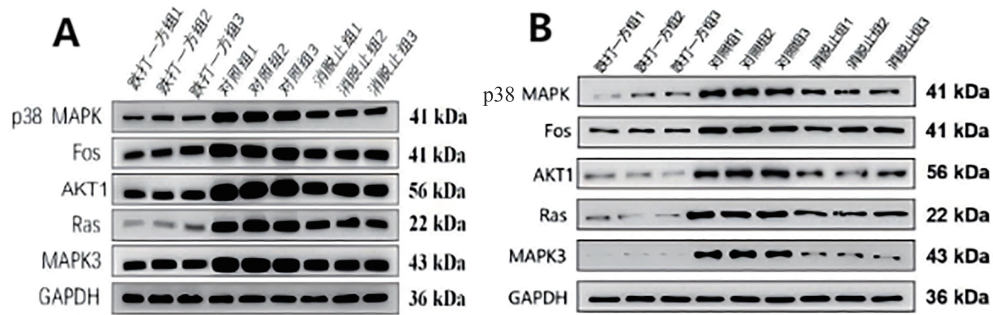


图 11 跌打一方对伤侧膝关节周围软组织 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 蛋白表达的影响

注：A：第一次独立实验 Western Blot 条带图；B：第二次独立实验中 Western Blot 条带图。

表 4 跌打一方对伤侧膝关节周围软组织 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 蛋白表达的影响 (第一次独立实验) ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组别	对照组	消肿止痛组	跌打一方组	F 值	P 值
p38 MAPK/GADPH	1.14 ± 0.04	0.77 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.55 ± 0.01 <sup>ab</sup>	366.277	<0.001
Fos/GADPH	1.13 ± 0.06	0.77 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.02 <sup>ab</sup>	135.364	<0.001
AKT1/GADPH	1.19 ± 0.02	0.85 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.58 ± 0.02 <sup>ab</sup>	1009.96	<0.001
Ras/GADPH	1.10 ± 0.03	0.77 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.25 ± 0.01 <sup>ab</sup>	806.339	<0.001
MAPK3/GADPH	1.15 ± 0.03	0.89 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.67 ± 0.02 <sup>ab</sup>	187.012	<0.001

注：<sup>a</sup>表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>表示与消肿止痛组比较  $P < 0.05$ 。

显示出极强的抑制效果 (见图 11B、表 5)。

综上所述，两次实验结果一致表明，消肿止痛和跌打一方均能显著降低上述信号通路蛋白的表达，且跌打一方的抑制作用更强。

### 3 讨论

跌打一方是番禺区中医院自拟中药复方，其是在清代名医王清任《医林改错》所载活血化瘀方的基础上加减化裁而来。该方由桃仁、红花、牛膝、当归、丹参、独活、木香、三七、赤芍、桑枝和甘草等 11 味药组成，体现了“活血化瘀、

消肿止痛、舒筋活络”的治法理念。方中桃仁、红花为君药，主司活血祛瘀、通畅经络；三七、丹参、赤芍为臣药，协同增强活血散瘀、凉血消肿之功；牛膝与当归共奏补益肝肾、强健筋骨、养血活血之效；独活与桑枝则长于祛风湿、通利关节；木香行气以助止痛，甘草调和诸药，共为佐使。全方紧扣膝关节外伤后肿胀“气滞血瘀”这一核心病机<sup>[10]</sup>。现代药理学研究显示活血化瘀类中药可通过多途径发挥治疗作用，包括改善局部微循环、抑制炎症反应及调节免疫功能等<sup>[11]</sup>。

表 5 跌打一方对伤侧膝关节周围软组织 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 蛋白表达的影响 (第二次独立实验) ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组别	对照组	消肿止痛组	跌打一方组	F 值	P 值
p38 MAPK/GADPH	0.99±0.09	0.51±0.04 <sup>a</sup>	0.28±0.10 <sup>ab</sup>	62.354	<0.001
Fos/GADPH	1.09±0.07	0.85±0.09 <sup>a</sup>	0.50±0.04 <sup>ab</sup>	57.198	<0.001
AKT1/GADPH	0.86±0.07	0.49±0.04 <sup>a</sup>	0.23±0.07 <sup>ab</sup>	84.981	<0.001
Ras/GADPH	0.93±0.09	0.60±0.06 <sup>a</sup>	0.27±0.09 <sup>ab</sup>	50.108	<0.001
MAPK3/GADPH	0.89±0.08	0.37±0.03 <sup>a</sup>	0.09±0.02 <sup>ab</sup>	219.552	<0.001

注：<sup>a</sup>表示与对照组比较， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>表示与消肿止痛组比较  $P < 0.05$ 。

通过网络药理学方法筛选,我们初步确定槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素和柚皮素为跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的关键活性成分。槲皮素作为一种天然黄酮类化合物,表现出显著的抗炎与抗氧化能力。它能够有效抑制 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 信号通路的激活,从而降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎因子的生成<sup>[12]</sup>。木犀草素则是一种强效抗炎成分,通过调控 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路,减轻炎症反应<sup>[13]</sup>。山奈酚是一种天然的非类固醇抗炎药,主要通过抗炎、镇痛、抗血栓和抗氧化作用发挥对膝关节外伤后肿胀的减轻作用。研究表明山奈酚能通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减轻 IL-1 $\beta$  诱导的软骨细胞炎症<sup>[14]</sup>,并能抑制与 MAPK 相关的 ERK 和 p38 信号通路以及 IL-1 $\beta$  刺激下的基质金属蛋白酶的产生<sup>[15]</sup>。汉黄芩素作为黄芩的主要活性成分之一,不仅可抑制 PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路以降低炎症因子表达<sup>[16]</sup>,还能促进巨噬细胞向 M2 型极化,加速炎症消退与组织修复<sup>[17]</sup>,并且该成分在关节炎模型中显示抑制滑膜血管生成,缓解关节肿胀<sup>[18]</sup>。柚皮素则通过激活 PPAR $\gamma$  信号通路,抑制 NF- $\kappa$ B 活性,发挥抗炎、抗氧化及抗纤维化的综合作用<sup>[19]</sup>。这些活性成分通过多靶点、多通路的协同作用,共同构成了跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀的药剂物质基础。

本研究通过蛋白质互作(PPI)网络分析,筛选出 MAPK14、TNF、IL-1B、IL-6、MAPK3、RAS、FOS 和 AKT1 共 8 个核心靶点,并将其中的 MAPK14(即 p38 $\alpha$ ,通常简称 p38 MAPK)确定为研究对象。p38 MAPK 是 p38 MAPK 家族中的主要亚型,也是 MAPK 信号通路的重要组成部分,在炎症反应中发挥关键作用。膝关节损伤后,p38 MAPK 通路被激活,进而促进炎症因子释放,引起血管通透性增加及组织水肿<sup>[20]</sup>。TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  作为重要的促炎细胞因子,可募集炎症细胞向损伤部位浸润,加剧局部炎症反应<sup>[21]</sup>;IL-6 则参与机体急性期反应,推动炎症介质释放。MAPK3(ERK1)在细胞增殖与分化中起调控作用,参与创伤修复过程<sup>[22]</sup>。Ras 作为一

种小 GTP 酶,是 MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路上游关键调节因子<sup>[23]</sup>;Fos 作为转录因子 AP-1 的组成成分,调控多种炎症相关基因的表达<sup>[24]</sup>;AKT1 则是 PI3K/Akt 通路中的核心激酶,参与细胞存活与代谢的调节<sup>[25]</sup>。这些靶点彼此关联,共同构成一个复杂的调控网络,显著影响膝关节外伤后的炎症发展进程。

GO 富集分析结果表明,相关靶点显著富集于炎症反应、细胞凋亡调控、氧化应激等多种生物过程,以及膜筏、线粒体外膜等细胞结构区域;在分子功能上,则主要涉及细胞因子受体结合、蛋白激酶活性及转录因子活性调控。该结果从细胞与分子层面进一步揭示,跌打一方可能通过干预炎症信号的转导及相关基因的转录调控过程发挥治疗作用。KEGG 通路分析显示,该方剂的治疗作用主要与 MAPK、TNF、IL-17 和 PI3K/Akt 等信号通路密切相关。MAPK 信号通路是细胞内重要的信号转导系统,广泛参与炎症反应、细胞增殖与凋亡等生物学过程。在膝关节损伤后,该通路被异常激活,可促进炎症因子释放,加剧组织水肿<sup>[26,27]</sup>。TNF 信号通路作为经典的炎症通路,在 TNF- $\alpha$  与受体结合后,可进一步激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路,从而放大炎症效应<sup>[28]</sup>。IL-17 信号通路则通过促进中性粒细胞募集和炎症介质生成,在创伤后炎症反应中起关键作用<sup>[29]</sup>。此外,PI3K/Akt 通路参与调控细胞存活、增殖与代谢,对组织修复过程具有重要影响<sup>[30]</sup>。跌打一方通过多成分协同作用,调控这些关键信号通路,从而减轻膝关节外伤后肿胀。

分子对接结果显示所选取的核心成分和核心靶点之间分子对接结合能均 $\leq -5.0$  kcal/mol,这些结果表明跌打一方活性成分与核心靶点之间存在稳定的相互作用,为阐明跌打一方治疗膝关节外伤后肿胀多成分一多靶点的协同作用机制和后续实验验证提供了结构生物学依据。

动物实验结果表明,跌打一方能够显著减轻大鼠膝关节外伤后肿胀,改善关节功能( $P < 0.05$ )。Western blot 分析显示,通过两次独立的实验,系统评估了消脱止和跌打一方对多种关键信号通路

蛋白 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 表达的影响。结果表明, 两种干预措施均能显著抑制这些蛋白的表达, 且跌打一方的效果显著优于消脱止组 ( $P < 0.05$ )。ELISA 检测结果进一步显示, 与对照组相比, 跌打一方能显著降低模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的水平, 且效果优于消脱止 ( $P < 0.05$ )。这一结果直接表明跌打一方具有强大的全身性抗炎作用, 这与它缓解局部肿胀的表型结果 (膝关节周径减小) 相互印证。跌打一方还显著降低 p38 MAPK、Fos、AKT1、Ras、MAPK3 (ERK1) 这些关键信号蛋白的血清含量 ( $P < 0.05$ )。这表明跌打一方并非仅仅抑制下游的炎症效应, 而是从上游精准调控了导致炎症的核心信号网络。这些结果与网络药理学预测高度一致, 证实了跌打一方通过抑制 ERK1/p38 MAPK/Fos/AKT1/Ras 信号轴上的关键节点, 减轻炎症反应, 从而缓解膝关节外伤后肿胀。

值得注意的是, MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路不仅是炎症调控的关键通路, 也参与巨噬细胞极化的调节<sup>[31,32]</sup>。研究表明, p38 MAPK 和 ERK 通路的抑制可促进巨噬细胞向 M2 型转化, 而 M2 型巨噬细胞具有抗炎和组织修复功能<sup>[33,34]</sup>。AKT1 的激活状态影响巨噬细胞的代谢重编程, 抑制 AKT1 可能通过调节糖酵解和氧化磷酸化平衡影响巨噬细胞功能<sup>[35]</sup>。因此, 跌打一方可能通过调控这些关键信号节点, 间接影响巨噬细胞代谢重编程, 促进炎症消退和组织修复。

综上所述, 跌打一方在治疗膝关节外伤后肿胀的显著优势是对这一运动医学专科常见而顽固的单一临床症状实现精准调控。该方剂不仅严格遵循中医“活血化瘀、通络消肿”的传统治则, 其现代药理机制也深刻契合膝关节创伤后肿胀的病理生理特点, 体现出中西医理论在治疗层面的有机融合。本研究依托“网络预测—分子对接—实验验证”一体化研究策略, 系统阐释了跌打一方在治疗膝关节外伤后肿胀中表现出的“多成分—多靶点—多通路”协同作用机制。不仅为跌打一方的临床应用提供了科学依据, 也为中药复方的现代机制研究提供了可借鉴的思路。然而,

受研究条件与个人能力所限, 本研究仍存在一定局限性, 如样本量较小、观察时间有限、数据库更新及巨噬细胞相关实验验证不足等, 未来仍需开展更大样本和更深入的机制研究加以完善。

### 参考文献

- [1] 张皖浩, 张安, 周廷龙, 等. 黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷治疗膝关节急性创伤性滑膜炎45例[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(4): 60-63, 87.
- [2] 孟聪, 鲍勇, 张伟明. 前交叉韧带重建术后淋巴引流手法对膝关节肿胀程度的影响[J]. 康复学报, 2024, 34(1): 61-68.
- [3] Zhu L, Bi YC, Liang T, *et al.* Ginkgetin delays the progression of osteoarthritis by inhibiting the NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2025, 20(1): 139-139.
- [4] 张红艳. 经筋排刺法治疗半月板损伤关节镜术后肿痛临床疗效观察[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [5] 金铭亮, 李祖国, 龙华, 等. 飞行员前交叉韧带重建术后4例康复治疗经验及医学鉴定结论并文献复习[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(12): 1335-1339, 1356.
- [6] 肖梦梦, 魏敏. 温针灸治疗膝关节退行性骨关节炎临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22 (1): 120-122.
- [7] 黄艺伟, 张海涛, 黎嘉澍, 等. 曾意荣应用消肿方加减治疗全膝关节置换术后下肢肿胀经验[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40 (02): 466-469.
- [8] 尉忠贤, 严铭铭, 邵帅, 等. 草木犀化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(16): 2282-2285.
- [9] 郭淑权. 草木犀流浸液片的药理作用及临床应用[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(10): 104-105.
- [10] 杨树明, 潘赐明, 刘耶露, 等. 膝关节滑膜炎舌脉证治规律研究[J]. 中成药, 2024, 46(12): 4134-4139.
- [11] 陈希西, 韩嵩, 樊根豪, 等. 活血化瘀类中药现代药理学研究进展[J]. 天津中医药, 2023, 40(2): 250-257.
- [12] 刘晟文, 刘建英. 槲皮素药理学作用的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2020, 13(1): 104-106.
- [13] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过TLR/MyD88/NF- $\kappa$ B通路参与急性痛性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报 (医学版), 2020, 45(2): 115-122.
- [14] 钱佳佳, 许奇, 许炜民, 等. 山柰酚调控白细胞介素-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞的药理学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (22): 3311-3315.
- [15] 郑钰铮, 邱志伟, 黄艳峰, 等. 山柰酚治疗类风湿关节炎的作用机制探讨[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(3): 58-61.
- [16] 崔涛, 姜亚平, 郭倩, 等. 基于网络药理学分析黄芩有效成

- 分的抗炎作用机制[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(34): 9-12, 17.
- [17] 袁静, 从人愿, 夏金婵, 等. 黄芩苷调节巨噬细胞极化减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(1): 9-15.
- [18] Cai Z, Lu CY, Chen DH, *et al.* Wogonin modulates macrophage polarization and inflammatory signaling through the LSD1-p65 axis to alleviate osteoarthritis[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2025, 146: 157149.
- [19] Li WS, Lin SC, Chu CH, *et al.* The gastroprotective effect of naringenin against ethanol-induced gastric ulcers in mice through inhibiting oxidative and inflammatory responses[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(21): 11985.
- [20] 王春林, 向勇, 田启东, 等. 拔伸松动手法对兔膝关节骨性关节炎早中晚期P38MAPK信号通路及相关因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(9): 223-228, 257.
- [21] 丁瑶. 基于IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 探讨枢经推拿治疗慢性膝关节创伤性滑膜炎的临床研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [22] 蔡烨华, 李星, 赵艳霞, 等. 雷公藤甲素调控p38 MAPK/ERK/JNK信号通路对正畸牙移动模型大鼠牙周炎症及破骨细胞的影响[J]. 口腔医学研究, 2024, 40(11): 978-984.
- [23] 徐墨, 兴伟, 刘京, 等. 疏肝清热方通过调节肠道菌群和Ras-MAPK通路抑制浆细胞性乳腺炎小鼠的炎症反应[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(11): 1250-1260.
- [24] Xavier P, Silvia M R, Javier P, *et al.* SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5(1): 14.
- [25] He LJ, Pan YN, Yu JP, *et al.* Decursin alleviates the aggravation of osteoarthritis via inhibiting PI3K-Akt and NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 97: 107657.
- [26] Gerwey VT, Chung SH. MAPK cascades in plant microbiota structure and functioning[J]. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, 2024, 62(3): 231-248.
- [27] Sun MY, Wu Y, Li XG, *et al.* TGF- $\beta$  downstream of Smad3 and MAPK signaling antagonistically regulate the viability and partial epithelial-mesenchymal transition of liver progenitor cells[J]. *Aging*, 2024, 16.
- [28] Yang S, Li FY, Lu SY, *et al.* Ginseng root extract attenuates inflammation by inhibiting the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway and activating autophagy and p62-Nrf2-Keap1 signaling in vitro and in vivo[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 283: 114739.
- [29] Liu HW, Yuan SG, Zheng K, *et al.* IL-17 signaling pathway: A potential therapeutic target for reducing skeletal muscle inflammation[J]. *Cytokine*, 2024, 181: 156691.
- [30] 陶雪莹, 王超, 黄凤玉, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨祛风骨痛巴布膏对寒湿痹阻型骨关节炎模型大鼠的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 156-165.
- [31] 侯亚超, 金鑫鑫, 张俊丽, 等. M2型巨噬细胞极化信号通路研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2025, 46(16): 1588-1595.
- [32] 伏厚宇, 刘江宇, 揭立士, 等. 甘草苷调控PI3K/Akt信号通路促进M2型巨噬细胞极化缓解膝关节炎小鼠滑膜炎的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(19): 5455-5464.
- [33] 李亚兰, 张崇豪, 刘华琛, 等. 干姜通过TLR4/MAPK信号通路调控Ly6C<sup>hi</sup>单核/巨噬细胞改善炎症性肠病的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(20): 66-75.
- [34] Tuohudaali WD, Ji TF, Ding WT, *et al.* Urolithin B inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via miR155-5p mediated MAPK/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2024, 27(5): 11-10.
- [35] Chen FF, Li YX, Zhao LL, *et al.* Anti-inflammatory effects of MerTK by inducing M2 macrophage polarization via PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  pathway in gout[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 142(Pt A): 112942.

(收稿日期: 2025-07-17; 本文编辑: 叶世英)