

doi:10.26978/j.cnki.xnmdzk.2026.05.010

光叶丁公藤中咕吨酮类成分及其抗类风湿性关节炎作用机制预测

何 潇,刘 欢,甲次拉姆,姜雨辰,崔 佳,黄昕玥,李丽梅*

(西南民族大学药学与食品学院,四川 成都 610041)

摘 要:旨在分析光叶丁公藤藤茎的化学成分,并对其治疗类风湿性关节炎的作用机制进行预测.采用溶剂法对其藤茎的化学成分进行提取,然后运用薄层层析、常压柱色谱、重结晶等方法对其进行纯化,并运用¹H-NMR、¹³C-NMR进行结构鉴定,采用网络药理学及分子对接技术,筛选其潜在治疗靶点及信号通路.结果分离得到9个咕吨酮类化合物和2个其他化合物,鉴定为1,3,8-三羟基-2-甲氧基咕吨酮(1)、1,7-二羟基咕吨酮(2)、1,7-二羟基-4-甲氧基咕吨酮(3)、1,7-二羟基-3,4-二甲氧基咕吨酮(4)、1,3,7-三羟基-2-甲氧基咕吨酮(5)、1,3,6-三羟基-2,7-二甲氧基咕吨酮(6)、1,3,6-三羟基咕吨酮(7)、2,7-二羟基-1-甲氧基咕吨酮(8)、2-甲氧基-3,4-(亚甲二氧基)二苯甲酮(9)、 α -菠甾醇(10)和1,5-脱水-D-葡萄糖醇(11).所有化合物均为首次从光叶丁公藤中分离得到,并且该研究首次从该植物中发现咕吨酮类成分.GO和KEGG富集分析发现,TNF信号通路、内分泌抵抗,及AGE-RAGE信号通路可能是咕吨酮类化合物影响类风湿性关节炎的关键通路,同时分子对接结果显示化合物1~9与关键靶点EGFR、TGFB1、MMP9、CASP3、PTGS2具有较好的结合能.

关键词:光叶丁公藤;咕吨酮;类风湿性关节炎;网络药理学;分子对接

中图分类号:R284.1

文献标志码:A

文章编号:2095-4271(2026)05-0550-10

Xanthones from *Erycibe schmidtii* and prediction of their mechanisms against rheumatoid arthritis

He Xiao, Liu Huan, Jiacy Lamu, Jiang Yuchen, Cui Jia, Huang Xinyue, Li Limei*

(School of Pharmacy and Food, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China)

Abstract: To analyze the chemical constituents of the stems of *Erycibe schmidtii* and to predict their mechanisms of action against rheumatoid arthritis, the chemical constituents were extracted using solvent extraction, followed by purification through thin-layer chromatography, normal-pressure column chromatography, and recrystallization. Their structures were identified using ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. Network pharmacology and molecular docking approaches were utilized to screen for potential therapeutic targets and associated signaling pathways. As a result, nine xanthones and two other compounds were isolated and characterized as 1, 3, 8-trihydroxy-2-methoxyxanthone (1), 1, 7-dihydroxyxanthone (2), 1, 7-dihydroxy-4-methoxyxanthone (3), 1, 7-dihydroxy-3, 4-dimethoxyxanthone (4), 1, 3, 7-trihydroxy-2-methoxyxanthone (5), 1, 3, 6-trihydroxy-2, 7-dimethoxyxanthone (6), 1, 3, 6-trihydroxyxanthone (7), 2, 7-dihydroxy-1-methoxyxanthone (8), 2-methoxy-3, 4-(methylenedioxy) benzophenone (9), α -spinasterol (10), and 1, 5-anhydro-D-glucitol (11), respec-

收稿日期:2025-10-10

*通信作者,E-mail: limeili@swun.edu.cn

基金项目:四川省杰出青年学术技术带头人培育计划(2014JQ0049);西南民族大学2025年研究生创新型科研项目

引用格式:何潇,刘欢,甲次拉姆,等.光叶丁公藤中咕吨酮类成分及其抗类风湿性关节炎作用机制预测[J].西南民族大学学报(自然科学版),2026,52(5):550-559.

He Xiao, Liu Huan, Jiacy Lamu, et al. Xanthones from *Erycibe schmidtii* and prediction of their mechanisms against rheumatoid arthritis[J]. Journal of Southwest Minzu University (Natural Science Edition), 2026, 52(5): 550-559.

tively. All compounds were isolated for the first time from *E. schmidtii*, and this study is the first to report xanthone compounds from this plant. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses revealed that the TNF signaling pathway, endocrine resistance, and the AGE-RAGE signaling pathway may be the key pathways through which xanthone compounds affected rheumatoid arthritis. Furthermore, molecular docking results showed that compounds 1–9 exhibited favorable binding affinities for the key targets EGFR, TGFB1, MMP9, CASP3, and PTGS2.

Keywords: *Erycibe schmidtii*; xanthone; rheumatoid arthritis; network pharmacology; molecular docking

丁公藤药材最早见于《本草拾遗》,其在《中国药典》2020年版收载品种为旋花科丁公藤属植物丁公藤 *Erycibe obtusifolia* Benth. 或光叶丁公藤 *E. schmidtii* Craib 的干燥藤茎,具有祛风胜湿、消肿止痛的功效,主治风湿痹痛、风湿性关节炎、跌打损伤等症^[1-2]. 光叶丁公藤 (*Erycibe schmidtii* Craib) 为旋花科 (Convolvulaceae) 丁公藤属 (*Erycibe* Roxb) 植物,其叶片呈卵状椭圆形或长圆状椭圆形,聚伞花序呈圆锥形,主要生长于我国云南东南部、广西西南至东部以及广东等地区^[3]. 近年来,生态环境恶化与过度采挖导致光叶丁公藤野生资源剧减^[4],此举不仅危及该物种的存续与可持续利用,也促使学界深化对其化学成分及药理活性的研究,以期资源保护与科学开发提供依据. 已有研究表明,该植物主要化学成分包括香豆素类、绿原酸类、生物碱类等^[5-7]. 此外,现代药理学研究证实其具有抗炎、镇痛、缩瞳、降低眼压以及增强呼吸免疫功能等多种药理作用^[8]. 然而,目前关于光叶丁公藤中咕吨酮类成分及其相关药理活性的研究尚未见报道. 因此,针对光叶丁公藤中的咕吨酮类成分开展系统的研究,不仅能够促进对该植物及其属植物化学成分的认知,更可为后续中药丁公藤药效物质基础研究及相关药理活性研究奠定基础.

本研究运用多种现代色谱和波谱学技术,对光叶丁公藤藤茎中的化学成分进行了分离纯化和结构鉴定. 值得一提的是,本研究首次从该植物中发现了咕吨酮类成分. 其抗类风湿性关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA) 的具体活性及作用机制尚未明确,本研究采用网络药理学结合分子对接的研究策略. 通过构建“成分–靶点–通路–疾病”网络,系统地预测咕吨酮类成分通过多靶点、多通路协同作用于类风湿性关节炎的潜在机制. 旨在高效筛选这些咕吨酮类成分抗类风湿性关节炎的关键作用靶点和潜在信号通路,为后续深入的实验验证、药物开发及资源利用提供重

要的理论依据和方向指导.

1 仪器与材料

1.1 仪器

R-100 旋转蒸发仪 (瑞士 Buchi 公司); JJ124BF 十万分之一电子天平 (常熟市双杰测试仪器厂); 400 MHz、600 MHz 核磁共振波谱仪 (Bruker Avance III); 高分辨电喷雾电离质谱仪 (HR-ESI-MS, Bruker MicrOTOF-QII).

1.2 材料

正相硅胶 (200~300 目)、薄层硅胶板 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂); Sephadex LH-20 (GE Healthcare Bio-Sciences AB); D-101 大孔树脂 (成都市科龙化工试剂厂).

光叶丁公藤藤茎为 2013 年 8 月采自广西桂林,经中国科学院成都生物研究所彭玉兰副研究员鉴定为旋花科丁公藤属物种 *Erycibe schmidtii* Craib, 凭证标本 (ES201301) 现保存于西南民族大学药学与食品学院标本室. 为最大限度减少酶、热量或阳光造成的降解,植物材料被立即送回实验室. 经清水彻底冲洗去除泥土杂质后,切成小块,置于阴凉通风处避光晾干. 此温和干燥法旨在避免热敏成分发生热分解. 光叶丁公藤藤茎 20.0 kg, 粉碎,用 60.0 kg 95% 乙醇室温浸提 3 次,每次 7 d,浓缩得到浸膏,−80 °C 保存.

2 实验与方法

2.1 提取与分离

光叶丁公藤藤茎提取后得到浸膏 1 501.6 g, 采用正相硅胶柱进行分离,洗脱顺序如下:先用纯二氯甲烷洗脱,随后按梯度递增方式加入甲醇 (二氯甲烷–甲醇混合溶剂), TLC 检测后合并为 5 个组分: Fr1 (4.7 g)、Fr2 (34.5 g)、Fr3 (10.4 g)、Fr4 (225.4 g)、Fr5 (1 074.6 g).

Fr1(4.7 g)经石油醚-乙酸乙酯(70:1~10:1)正相硅胶柱进行分离,得到 Fr1.1~1.3 三个组分. Fr1.1 经 Sephadex LH-20(MeOH)分离纯化得到化合物 9(白色结晶,163.1 mg). Fr1.2 静置析出,得到化合物 10(白色粉末,111.6 mg). Fr1.3 在室温下结晶,得到化合物 1(黄色结晶,2.9 mg). Fr2(34.5 g)通过 Sephadex LH-20(MeOH)进行分离,得到 Fr2.1(2.3 g),随后使用石油醚-乙酸乙酯(20:1~0:1)正相硅胶柱进一步分离,得到 Fr2.1.1~2.1.5 五个组分. 化合物 2(黄色结晶,254.7 mg)、化合物 3(橙色结晶,26.3 mg)、化合物 4(黄色粉末,33.9 mg)、化合物 5(黄色粉末,87.1 mg)分别在室温下从 Fr2.1.1、Fr2.1.2、Fr2.1.3、Fr2.1.4 的乙酸乙酯溶液中析出. Fr2.1.5 使用二氯甲烷-甲醇(1:1)Sephadex LH-20 进行分离,得到 Fr2.1.5.1~2.1.5.3 三个组分,其中化合物 6(黄色粉末,59.3 mg)在室温下从 Fr2.1.5.1 中析出. Fr3(10.4 g)通过二氯甲烷-甲醇(100:1~0:1)正相硅胶柱进行分离,经 TLC 检测后,合并得到的 Fr3.1.1(74.6 mg). Fr3.1.1 经石油醚-乙酸乙酯(1:1)正相硅胶柱,最终得到化合物 7(橘红色结晶,3.8 mg)和化合物 8(黄色结晶,5.8 mg). Fr4(225.4 g)采用 D-101 型大孔吸附树脂进行预处理,依次使用 40% 甲醇-水及 60% 甲醇-水进行梯度洗脱,通过 TLC 进行检测,合并相应的洗脱液得到 Fr4.1,静置后析出化合物 11(白色晶体,6.8 g).

2.2 网络药理学研究

2.2.1 咕吨酮类化合物 1~9 作用靶点及“药物-疾病”交集靶点获取

咕吨酮类化合物 1~9 的 SMILE 号数据均通过 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)数据库获取,将其 SMILE 号分别导入 SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch>)数据库中,选取结果参数 Probability>0 的靶点,获得化合物 1~9 相关靶点. 以“Rheumatoid arthritis”为检索词在 Genecards(<https://www.genecards.org>)数据库中查询 RA 相关靶点,并对相关性评分进行取中位数,只保留大于中位数的靶点. 将化合物 1~9 相关靶点与 RA 相关靶点输入 Venny2.1.0 软件,选取交集作为化合物 1~9 的抗 RA 潜在作用靶点.

2.2.2 蛋白互作(PPI)网络分析

将上述抗 RA 潜在作用靶点数据导入至 STRING

(<https://cn.string-db.org/>)数据库,进行 PPI 网络分析,并将 PPI 网络分析的结果保存为 TSV 格式文件. 将 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.10.3 软件中,进行 PPI 网络的构建与可视化分析,根据度值为筛选条件,筛选出化合物 1~9 治疗 RA 的关键靶点.

2.2.3 KEGG 信号通路 & GO 功能富集分析

将上述抗 RA 潜在作用靶点数据输入 Metascape(<https://metascape.org>)数据库中,分别进行 KEGG 信号通路 & GO 功能富集分析. 使用微生信在线工具将获得的 KEGG 与 GO 数据进行可视化分析.

2.2.4 “光叶丁公藤-咕吨酮类成分-靶点-通路-类风湿性关节炎”网络构建

将光叶丁公藤中分离的化合物 1~9 与作用靶点以及 KEGG 通路富集分析中 P 值排名前 10 的信号通路整合后,采用 Cytoscape 3.10.3 软件构建“咕吨酮类成分-靶点-通路-类风湿性关节炎”网络.

2.2.5 分子对接

关键靶点蛋白的晶体结构(PDB 格式)来源于 RCSB PDB(<https://www.rcsb.org>)数据库,经 PyMol 软件去除水分子及原配体后,通过 AutoDockTools 转换为 PDBQT 格式受体文件. 化合物 1~9 的 SDF 三维结构文件通过 PubChem 数据库获取,使用 OpenBabel 工具完成 SDF 格式到 MOL2 格式的转换,并利用 AutoDockTools 进一步生成 PDBQT 格式配件文件. 最终完成分子对接后,结合 PyMol 进行对接构象的可视化分析.

3 结果

3.1 化合物结构鉴定

化合物 1: 黄色针状结晶(乙酸乙酯). HR-ESI-MS m/z 275.0549 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{14}H_{10}O_6$. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.20 (2H, br s, 1, 8-OH), 11.87 (1H, s, 3-OH), 7.57 (1H, t, $J=8.3$ Hz, H-6), 6.88 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-5), 6.78 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-7), 6.53 (1H, s, H-4), 4.04 (3H, s, 2-OMe); ^{13}C -NMR (150 MHz, $CDCl_3$) δ : 185.5 (C-9), 161.5 (C-1), 157.4 (C-8), 156.5 (C-4a), 153.7 (C-4b), 153.2 (C-3), 137.2 (C-6), 130.1 (C-2), 111.1 (C-5), 107.4 (C-7), 103.1 (C-8b), 94.1 (C-4), 61.4 (2-OMe). 通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析,目标化合物的数据与文献^[9]报道数据基本吻合,

据此鉴定化合物1为1,3,8-三羟基-2-甲氧基咕吨酮。

化合物2:黄色针状结晶(乙酸乙酯)。HR-ESI-MS m/z 229.0491 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{13}H_8O_4$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.62 (1H, t, $J=8.3$ Hz, H-3), 7.51 (1H, s, H-8), 7.43 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-5), 7.30 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H-6), 6.94 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-4), 6.72 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-2); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 183.5 (C-9), 162.9 (C-1), 157.9 (C-4a), 155.6 (C-7), 151.5 (C-4b), 137.9 (C-3), 126.3 (C-6), 122.2 (C-8a), 120.3 (C-5), 110.7 (C-2), 109.5 (C-8), 109.2 (C-8b), 108.1 (C-4)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[10]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物2为1,7-二羟基咕吨酮。

化合物3:橙色针状结晶(乙酸乙酯)。HR-ESI-MS m/z 257.0446 $[M-H]^-$, 分子式为 $C_{14}H_{10}O_5$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.53 (1H, d, $J=3.0$ Hz, H-8), 7.45 (1H, d, $J=9.1$ Hz, H-5), 7.43 (1H, d, $J=9.1$ Hz, H-3), 7.32 (1H, dd, $J=9.1, 3.0$ Hz, H-6), 6.95 (1H, d, $J=9.1$ Hz, H-2), 3.90 (3H, s, 4-OMe); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 184.1 (C-9), 155.3 (C-1), 151.8 (C-7), 151.7 (C-4b), 143.5 (C-4), 126.5 (C-6), 123.2 (C-8a), 121.5 (C-3), 120.2 (C-5), 109.7 (C-8b), 109.0 (C-8), 107.0 (C-2), 57.8 (4-OMe)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[11]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物3为1,7-二羟基-4-甲氧基咕吨酮。

化合物4:黄色粉末(乙酸乙酯)。HR-ESI-MS m/z 289.0704 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_6$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.55 (1H, s, H-8), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-5), 7.36 (1H, m, H-6), 6.53 (1H, s, H-2), 4.02 (3H, s, 3-OMe), 3.89 (3H, s, 4-OMe); ^{13}C -NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 182.0 (C-9), 161.3 (C-3), 159.9 (C-1), 154.9 (C-7), 152.0 (C-4b), 150.7 (C-4a), 125.6 (C-6), 120.2 (C-8a), 109.4 (C-8), 100.6 (C-8b), 95.5 (C-2), 61.7 (4-OMe), 57.1 (3-OMe)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[9]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物4为1,7-二羟基-3,4-二甲氧基咕吨酮。

化合物5:黄色粉末(乙酸乙酯)。HR-ESI-MS m/z 273.0406 $[M-H]^-$, 分子式为 $C_{14}H_{10}O_6$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.46 (1H, s, H-8), 7.34 (1H, d, $J=9.0$

Hz, H-5), 7.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-6), 6.39 (1H, s, H-4), 3.86 (3H, s, 2-OMe); ^{13}C -NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 182.3 (C-9), 160.0 (C-3), 155.4 (C-7), 155.3 (C-4a), 154.9 (C-1), 132.1 (C-2), 125.4 (C-6), 121.7 (C-8a), 119.9 (C-5), 109.2 (C-8), 103.0 (C-8b), 94.9 (C-4), 61.0 (2-OMe)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[12]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物5为1,3,7-三羟基-2-甲氧基咕吨酮。

化合物6:黄色粉末[二氯甲烷-甲醇(1:1)]。HR-ESI-MS m/z 305.0651 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_7$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 13.21 (1H, s, 1-OH), 10.82 (2H, s, 3,6-OH), 7.42 (1H, s, H-8), 6.89 (1H, s, H-5), 6.44 (1H, s, H-4), 3.88 (3H, s, 7-OMe), 3.75 (3H, s, 2-OMe); ^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 179.2 (C-9), 157.9 (C-4a), 154.6 (C-4b), 153.9 (C-1), 152.4 (C-3), 152.0 (C-6), 146.0 (C-7), 130.5 (C-2), 111.1 (C-8a), 104.5 (C-8), 102.7 (C-5), 101.8 (C-8b), 93.8 (C-4), 60.0 (2-OMe), 55.9 (7-OMe)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[9]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物6为1,3,6-三羟基-2,7-二甲氧基咕吨酮。

化合物7:橘红色针状结晶(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 245.0446 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{13}H_8O_5$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.47 (1H, d, $J=3.0$ Hz, H-5), 7.35 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-8), 7.23 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, H-7), 6.31 (1H, d, $J=2.2$ Hz, H-4), 6.17 (1H, d, $J=2.1$ Hz, H-2)。通过核磁共振波谱(^1H -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[13]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物7为1,3,6-三羟基咕吨酮。

化合物8:黄色结晶(甲醇)。HR-ESI-MS m/z 259.0601 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{14}H_{10}O_5$ 。 ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.54 (1H, d, $J=2.8$ Hz, H-8), 7.38 (2H, t, $J=9.3$ Hz, H-3,5), 7.26 (1H, dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, H-6), 7.24 (1H, d, $J=9.4$ Hz, H-4), 3.91 (3H, s, 1-OMe); ^{13}C -NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 178.0 (C-9), 155.1 (C-7), 152.2 (C-2), 150.8 (C-4b), 147.6 (C-4a), 146.3 (C-1), 125.4 (C-8), 125.3 (C-3), 123.5 (C-8a), 119.9 (C-5), 117.2 (C-8b), 115.0 (C-6), 109.7 (C-4), 62.1 (1-OMe)。通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[14]报道数据基本吻合, 据此

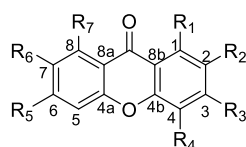
鉴定化合物 **8** 为 2,7-二羟基-1-甲氧基咕吨酮。

化合物 **9**: 白色结晶(乙酸乙酯).HR-ESI-MS m/z 257.080 5 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.70 (2H, m, H-2', H-6'), 7.63 (1H, m, H-4'), 7.52 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, H-3', H-5'), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-6), 6.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 6.13 (2H, s, OCH₂O), 3.73 (3H, s, 2-OMe); ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 194.8 (C=O), 151.8 (C-4), 141.9 (C-2), 138.3 (C-1'), 137.1 (C-3), 133.5 (C-4'), 129.6 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3', C-5'), 126.2 (C-1), 124.0 (C-6), 103.5 (C-5), 102.3 (OCH₂O), 60.1 (2-OMe). 通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[15]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物 **9** 为 2-甲氧基-3,4-(亚甲二氧基)二苯甲酮。

化合物 **10**: 白色粉末(乙酸乙酯).HR-ESI-MS m/z 395.367 1 $[M-H_2O+H]^+$, 分子式为 $C_{29}H_{48}O$. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.15 (1H, m, H-7), 5.14 (1H, dd,

$J = 15.1, 8.6$ Hz, H-22), 5.04 (1H, dd, $J = 15.0, 8.6$ Hz, H-23), 3.59 (1H, s, H-3), 1.02 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, H-21), 0.85 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, H-26, H-27), 0.80 (6H, d, $J = 3.1$ Hz, H-19, H-29), 0.55 (3H, s, H-18). 通过核磁共振波谱(^1H -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[16]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物 **10** 为 α -菠甾醇。

化合物 **11**: 白色结晶(甲醇-水).HR-ESI-MS m/z 209.066 7 $[M+COOH]^-$, 分子式为 $C_6H_{12}O_5$. ^1H -NMR (400 MHz, D₂O) δ : 3.98 (1H, dd, $J = 11.2, 5.4$ Hz, H-1a), 3.87 (1H, m, H-6a), 3.68 (1H, m, H-6b), 3.59 (1H, m, H-2), 3.44 (1H, m, H-3), 3.35 (2H, m, H-4, H-5), 3.27 (1H, t, $J = 10.8$ Hz, H-1b); ^{13}C -NMR (100 MHz, D₂O) δ : 80.3 (C-5), 77.5 (C-3), 69.7 (C-4), 69.4 (C-2), 68.8 (C-1), 60.9 (C-6). 通过核磁共振波谱($^1H/^{13}C$ -NMR)分析, 目标化合物的数据与文献^[17]报道数据基本吻合, 据此鉴定化合物 **11** 为 1,5-脱水-D-葡萄糖醇。化合物 **1~11** 结构式见图 1。



- 1 $R_1 = OH, R_2 = OCH_3, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = H, R_7 = OH$
 2 $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = OH, R_7 = H$
 3 $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = OCH_3, R_5 = H, R_6 = OH, R_7 = H$
 4 $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = OCH_3, R_4 = OCH_3, R_5 = H, R_6 = OH, R_7 = H$
 5 $R_1 = OH, R_2 = OCH_3, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = OH, R_7 = H$
 6 $R_1 = OH, R_2 = OCH_3, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = OH, R_6 = OCH_3, R_7 = H$
 7 $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = OH, R_6 = H, R_7 = H$
 8 $R_1 = OCH_3, R_2 = OH, R_3 = H, R_4 = H, R_5 = H, R_6 = OH, R_7 = H$

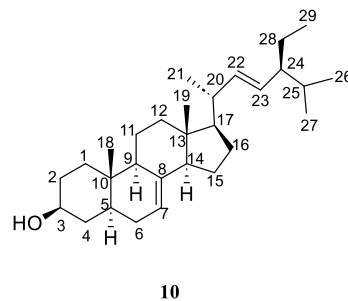
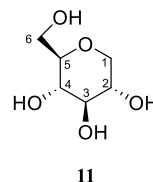
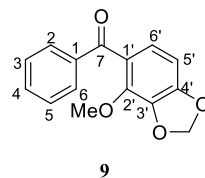


图 1 化合物 1~11 的化学结构

Fig.1 Chemical structures of compounds 1~11

3.2 网络药理学研究结果

3.2.1 咕吨酮类化合物 1~9 作用靶点的筛选及“药物-疾病”交集靶点获取

通过 SwissTargetPrediction 数据库预测咕吨酮类化合物 **1~9** 的作用靶点, 共筛选出 197 个候选靶点。结合 Genecards 数据库检索 RA 相关靶点(1 711 个), 经去重处理后, 取两者交集获得 85 个潜在治疗靶点(图 2)。

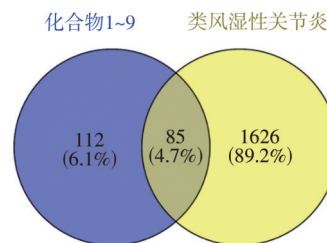


图 2 化合物 1~9 靶点与疾病靶点交集的韦恩图

Fig.2 Venn diagram of the intersection between the targets of compounds 1~9 and disease targets

3.2.2 蛋白互作(PPI)网络分析

基于STRING数据库构建蛋白互作(PPI)网络,得到81节点,849条边构建的PPI网络,将数据以TSV格式导入Cytoscape 3.10.3进行拓扑分析.通过计算节

点度值(Degree),筛选出31个关键靶点(Degree>均值),其中EGFR、TGFB1、MMP9、CASP3、PTGS2为核心调控靶点(图3).

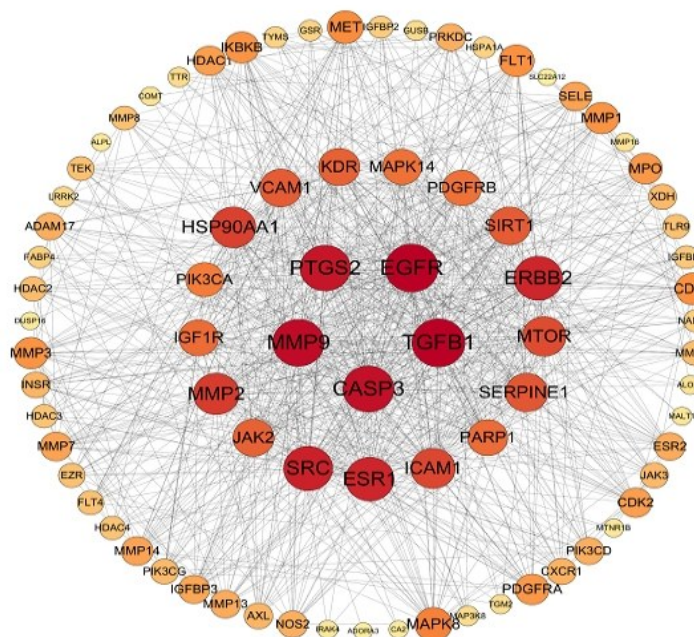


图3 蛋白-蛋白相互作用网络图

Fig.3 Protein-protein interaction network

3.2.3 KEGG 信号通路与GO功能富集分析

采用Metascape数据库对化合物1~9在类风湿性关节炎治疗中的作用靶点开展KEGG与GO富集分析,获得相关通路及功能注释数据.基于微生信平台对上述数据进行可视化处理,分别构建KEGG通路富集气泡图(图4A)及整合生物过程(Biological Process)、细胞组分(Cellular Component)和分子功能(Molecular Function)的GO三合一图(图4B).分析结果表明:KEGG显著富集于TNF信号通路、内分泌抵抗、AGE-RAGE信号通路等;GO功能富集分析中,生物过程主要富集于Ephrin受体信号通路、EGFR通路、VEGFR-1通路等,细胞组分主要富集于包括质膜、胞质溶胶、细胞外间隙等,分子功能主要富集于包括组蛋白H3Y41激酶活性、组蛋白H2AXY142激酶活性、GPI连接的Ephrin受体活性等.

3.2.4 “光叶丁公藤-咕吨酮类成分-靶点-通路-类风湿性关节炎”网络构建

通过Cytoscape 3.10.3软件构建药物“光叶丁公藤-咕吨酮类成分-靶点-通路-类风湿性关节炎”网络

(图5).图5中A1~A9分别对应化合物1~9,hsa05219、hsa01521、hsa01522、hsa04930、hsa04213、hsa05120、hsa04933、hsa04668、hsa05215、hsa05212分别代表图4A中光叶丁公藤治疗RA主要涉及的10条信号通路Bladder cancer、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、...、Pancreatic cancer,粉红色长方形代表作用靶点,蓝色三角形代表光叶丁公藤,绿色菱形代表RA.由图5可见光叶丁公藤中的化合物1~9、作用靶点以及信号通路之间关系密切,该结果体现了光叶丁公藤中的咕吨酮类成分可能通过“多成分-多靶点-多途径”发挥治疗RA的作用.

3.2.5 分子对接

分子对接结果显示(表1),咕吨酮类化合物1~9与筛选出的关键靶点(TGFB1、EGFR、MMP9等)的相互作用能均低于 $-5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.根据文献^[18],结合能低于该阈值表明配体与受体间存在较强的亲和力,且其结合能越低结合构象稳定性越显著,其对接效果也越好.并且化合物1~9与部分关键靶点(EGFR、PTGS2、MMP9)的结合能均低于 $-7 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,

这表明两者存在强烈的亲和力,而这也证明了光叶丁公藤中的咕吨酮类成分具有潜在抗类风湿性关

节炎作用. 部分化合物与关键靶点的对接构象如图6所示.

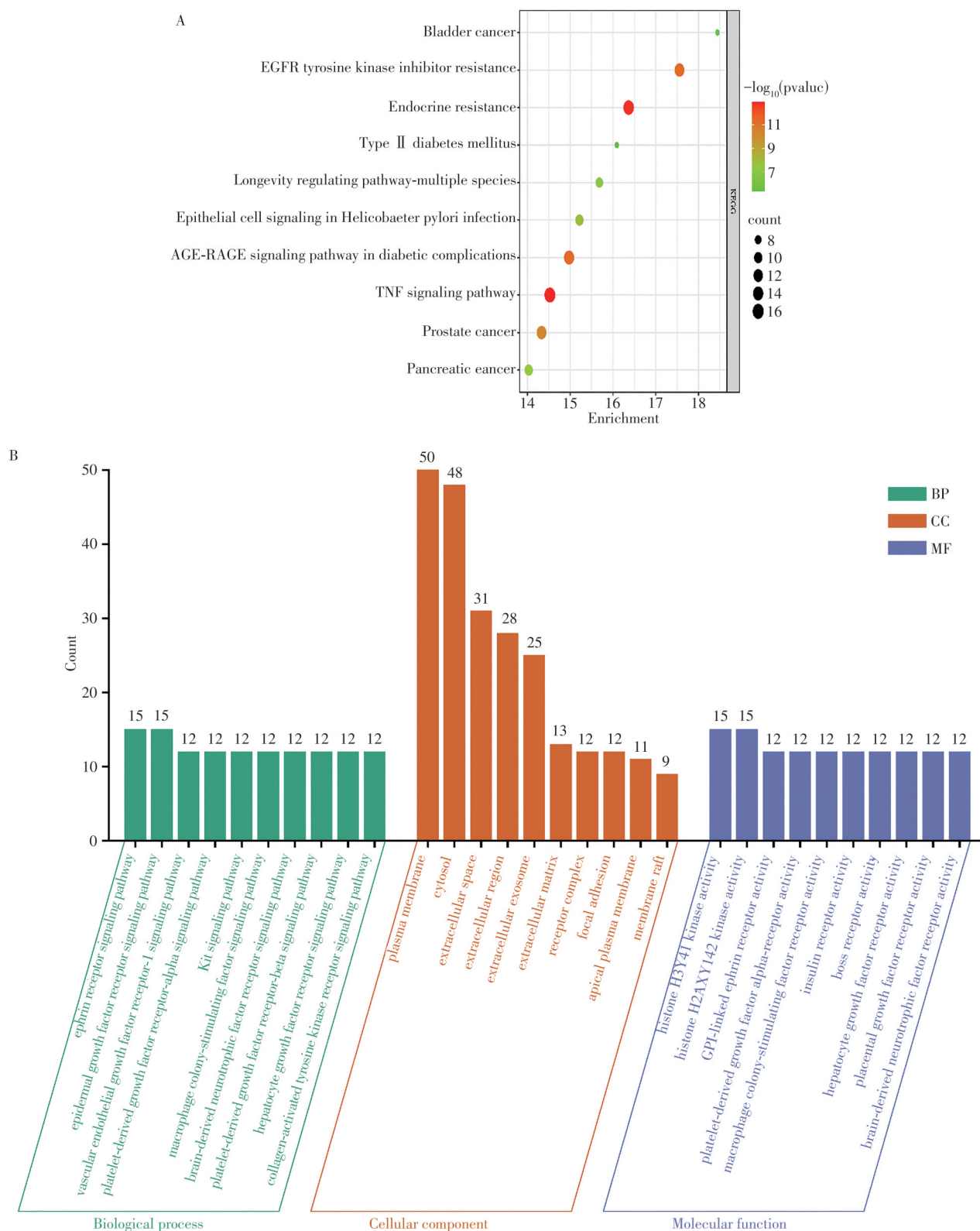


图4 KEGG 富集分析(A)和GO 富集分析(B)

Fig.4 KEGG enrichment analysis (A) and GO enrichment analysis (B)

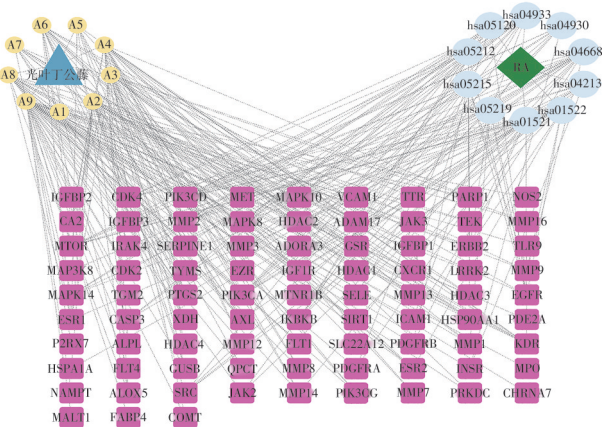


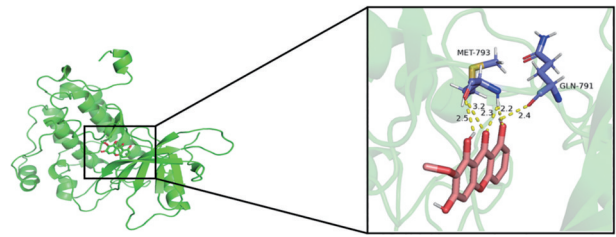
图5 光叶丁公藤-咕吨酮类成分-靶点-通路-类风湿性关节炎网络

Fig.5 *E. schmidtii*-xanthone compounds–targets–pathways–rheumatoid arthritis network analysis

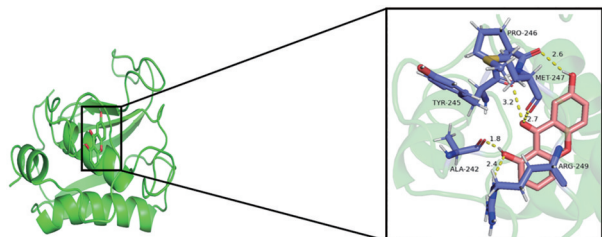
表1 化合物 1~9 与关键靶点的结合能

Table 1 Binding affinities between compounds 1~9 and key targets

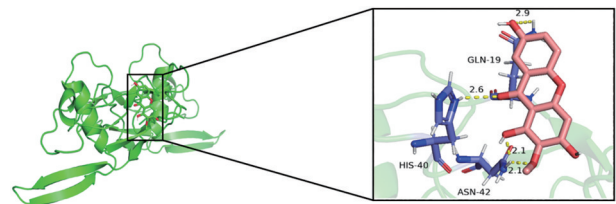
化合物	结合能/kcal·mol ⁻¹				
	EGFR	MMP9	TGFB1	PTGS2	CASP3
1	-8.7	-7.6	-6.3	-9.3	-6.6
2	-8.7	-9.7	-6.2	-9.1	-7.0
3	-8.0	-7.8	-6.1	-9.2	-7.0
4	-7.8	-6.9	-6.1	-9.0	-7.2
5	-7.9	-9.6	-6.4	-9.4	-6.3
6	-7.6	-7.1	-6.2	-7.9	-6.4
7	-8.4	-9.7	-6.2	-8.8	-7.1
8	-7.9	-8.5	-6.1	-8.3	-6.5
9	-7.5	-8.8	-5.7	-7.1	-6.8



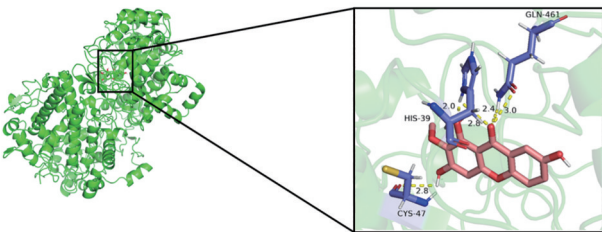
A. EGFR 与化合物 1



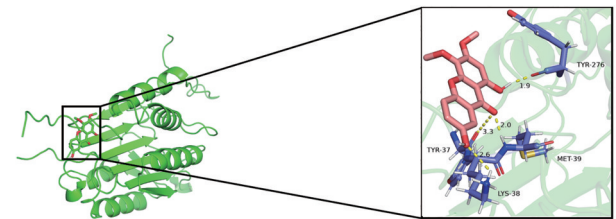
B. MMP9 与化合物 2



C. TGFB1 与化合物 5



D. PTGS2 与化合物 5



E. CASP3 与化合物 4

图6 部分化合物与关键靶点之间的分子对接构象

Fig.6 Molecular docking conformations between some compounds and key targets

4 结论

本研究运用多种分离纯化技术,首次从光叶丁公藤藤茎的95%乙醇提取物中分离并鉴定了9个咕吨酮类化合物。咕吨酮类化合物作为一类重要的天然

活性成分,在自然界中分布广泛,在远志科、龙胆科等高等植物中较为常见。这类化合物不仅具有多种结构类型,还具备显著的药用价值,包括抗肿瘤、抗炎、抑菌及心血管保护等作用^[19]。以往研究表明,化合物2具备显著的抗肿瘤活性^[20];化合物3可对植物病原

真菌产生抑制作用^[21];化合物 4 表现出抗炎活性^[22];化合物 7 对大鼠脑线粒体单胺氧化酶 A (Monoamine Oxidase A, MAO-A) 具有强效、高选择性抑制作用,为在神经系统疾病治疗中的应用提供了新依据^[23]. 因此,本研究中分离的咕吨酮类化合物或为光叶丁公藤抗 RA 的关键药效物质基础.

网络药理学和分子对接研究结果表明 EGFR、TGFB1、MMP9、CASP3、PTGS2 为光叶丁公藤中咕吨酮类化合物 1~9 治疗 RA 的核心靶点. 这些靶点已被证明在 RA 发病机制中发挥重要作用. EGFR 在 RA 患者滑膜成纤维细胞中高表达且异常活化,通过激活 PI3K/AKT 通路促细胞异常增殖、抑凋亡,参与滑膜炎症及关节破坏,抑制 EGFR 可阻断该通路减炎^[24];TGFB1 虽抗炎促修复,却介导滑膜增生、血管翳形成^[25];MMP9 降解关节软骨成分致软骨破坏^[26];CASP3 致 RA 滑膜细胞及自身反应性 T 细胞凋亡紊乱、促炎信号放大^[27];PTGS2 催化生成炎性介质加剧关节炎症^[28]. 基于靶点属性及 GO、KEGG 分析表明化合物 1~9 抗 RA 机制可能与 TNF 信号通路、内分泌抵抗相关通路、AGE-RAGE 信号通路关联. 其中 TNF 通路以 TNF- α 为核心调控炎症与细胞存活/凋亡^[29];内分泌抵抗相关通路(生长因子受体、PI3K/AKT/mTOR、CDK4/CDK6 通路)调控免疫细胞活化、滑膜增殖等^[30];AGE-RAGE 通路通过阻 AGEs-RAGE 结合、抑 NF- κ B、降 ROS 等抗炎^[31]. 因此,化合物 1~9 可能通过上述靶点及通路协同发挥药效. 综上,本研究结果一方面主要揭示了光叶丁公藤中咕吨酮类成分,另一方面通过应用网络药理学结合分子对接技术研究了该类成分抗 RA 的潜在多靶点多通路协同作用机制. 这些成果不仅进一步证明了光叶丁公藤的药效物质基础,也丰富了丁公藤属植物的化学成分,更为中药丁公藤替代资源的研究提供了科学依据.

参考文献

- [1]胡静,杨媛媛,任慧,等.光叶丁公藤及其 3 个潜在代用品治疗类风湿性关节炎差异性成分和作用机制研究[J].中草药,2022,53(16):4958-4972.
- [2]国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020 年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:3-4.
- [3]谭建宁,高振霞.丁公藤的研究进展[J].广西科学院学报,2008,24(1):49-52.
- [4]吴立宏,朱恩圆,张紫佳,等.广西产丁公藤原植物的调查及商品丁公藤主流品种的鉴定[J].中草药,2005,36(9):1398-1400.
- [5]胡静,杨媛媛,任慧,等.光叶丁公藤及其潜在代用品指纹图谱和多成分定量分析比较研究[J].中华中医药学刊,2023,41(9):79-84+272.
- [6]Ren W, Wang Y T, He Q H, et al. Chemical composition of *Erycibe schmidtii* and antiproliferative activity of scopoletin on immature dendritic cells[J]. Natural Product Research, 2020, 34(18): 2581-2588.
- [7]胡静,杨媛媛,任慧,等.光叶丁公藤中化学成分的 UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS 鉴定[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(18):124-132.
- [8]Li N, Ye C Y, Hu J, et al. Comparative analysis of *Erycibe schmidtii* Craib and its potential substitutes based on metabolites and pharmacodynamic effect[J]. Frontiers in Pharmacology, 2025, 16: 1510170.
- [9]王起文,马程遥,陈东东,等.蝉翼藤根茎酮类化学成分的研究[J].中药材,2016,39(9):2024-2026.
- [10]纳智,许又凯.双籽藤黄化学成分的研究[J].中草药,2010,41(3):367-370.
- [11]张瑞飞,范彦晓,纪圆圆,等.遍地金 *Hypericum wightianum* 中 2 对间苯三酚类对映异构体及其绝对构型[J].中国中药杂志,2023,48(2):421-429.
- [12]Pinheiro T R, Filho V C, Santos A R S, et al. Three xanthenes from *polygala cyparissias*[J]. Phytochemistry, 1998, 48(4): 725-728.
- [13]吴剑峰,陈四保,吴立军,等.香港远志化学成分的分离与鉴定 II [J].中国中药杂志,2007,32(9):819-821.
- [14]Nagem T J, Da Silva M C, Da Silveira J C. Clathraxanthone, a 1,2,7-trioxygenated xanthone from *Haploclathra paniculata* [J]. Phytochemistry, 1992, 31(8): 2913-2914.
- [15]Kang W Y, Wang Z M, Li Z Q, et al. Three new compounds from *Securidaca inappendiculata* [J]. Helvetica Chimica Acta, 2005, 88(10): 2771-2776.
- [16]王建霞,郭洪伟,刘一涵,等.轮钟花果实化学成分的研究 II [J].中成药,2022,44(08):2546-2549.
- [17]Kato A, Koyama J, Shinzawa K, et al. Ginnalin B induces differentiation markers and modulates the proliferation/differentiation balance via the upregulation of NOTCH1 in human epidermal keratinocytes[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2019, 27(11): 2172-2180.
- [18]Cao J F, Li L L, Xiong L, et al. Research on the mechanism of berberine in the treatment of COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis using network pharmacology and molecular docking [J]. Phytomedicine Plus, 2022, 2(2): 100252.
- [19]殷慧君.大苞藤黄果实的化学成分及生物活性研究[D].武汉:中南民族大学,2020.
- [20]张少武,应晶晶,师马俊杰,等.长裂藤黄化学成分的分离鉴定及其抗肿瘤活性初筛[J].中南药学,2023,21(5):1296-1299.
- [21]Marston A, Hamburger M, Sordat-Diserens I, et al. Xanthenes from

- Polygala nyikensis* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 33(4): 809-812.
- [22] Tao M Q, Ji C L, Wu Y J, et al. 1, 7-dihydroxy-3, 4-dimethoxyxanthone inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW_{264.7} macrophages by suppressing TLR4/NF- κ B signaling cascades [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1821-1831.
- [23] Ohishi N, Suzuki T, Ogasawara T, et al. Xanthone derivatives as inhibitors for monoamine oxidase [J]. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 2000, 10(1-3): 291-294.
- [24] 许良, 古丽米拉·木合塔尔, 居博伟, 等. 蒜氨酸靶向调控表皮生长因子受体和犬尿氨酸酶治疗类风湿性关节炎的分子机制[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(20): 4205-4214.
- [25] 荆炳霞, 朱静, 张晓懿. RA患者血清TGF- β 1、MMP-3、IL-18和CRP测定的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2013, 26(2): 137-140.
- [26] 张倩, 何东初. 痹症宁对CIA模型大鼠血清炎症因子及关节滑膜中MMP-3、MMP-9表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(4): 32-35.
- [27] Zhu W C, Yang X H, Liu S J, et al. Lentivirus-based shRNA of Caspase-3 gene silencing inhibits chondrocyte apoptosis and delays the progression of surgically induced osteoarthritis [J]. *Biotechnology Journal*, 2024, 19: 2300031.
- [28] 闫子涵. 基于现代文献及临床数据挖掘痛风性关节炎的用药规律及土茯苓-萆薢-威灵仙药组的网络药理学研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [29] Kuai J J, Chen Z, He J, et al. Promising TNF- α inhibitors: Targeting pathogenic TNF- α /TNFR signaling to restore Th17/Treg balance in rheumatoid arthritis [J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2025: 101382.
- [30] Miller T W. Endocrine resistance: What do we know? [J]. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 2013(33): e37-e42.
- [31] Wang M X, Ma X X, Gao C J, et al. Rutin attenuates inflammation by downregulating AGE-RAGE signaling pathway in psoriasis: Network pharmacology analysis and experimental evidence [J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 125: 111033.
- (责任编辑:和力新,殷锋,付强,张阳,肖丽;英文编辑:郑玉才,周序林)