

基于网络药理学和分子对接探讨复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制

杨浩^{1,2}, 潘晓梅¹, 杜申道³, 陈军辉^{1,2*}

1. 新疆医科大学第六附属医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830000

2. 新疆医科大学 第六临床医学院 药学教研室, 新疆 乌鲁木齐 830000

3. 乌鲁木齐市米东区人民医院 药剂科, 新疆 乌鲁木齐 831400

摘要: **目的** 采用网络药理学联合分子对接技术探讨复方风湿宁片治疗类风湿性关节炎的作用机制。**方法** 通过 TCMSP、BATMAN-TCM、Swiss TargetPrediction 数据库及文献报道收集复方风湿宁片的活性化学成分靶点, 并使用 GeneCards 数据库检索类风湿关节炎的疾病靶点, 将两者取交集, 并通过绘制“复方风湿宁片-活性成分-靶点-通路-类风湿关节炎”网络图。对复方风湿宁片中的活性成分与类风湿关节炎靶点进行分子对接。**结果** 通过网络药理学分析得到复方风湿宁片中有 34 种活性化学成分, 对应 1 059 个靶点, 与类风湿关节炎靶点交集 356 个。通过 KEGG 富集分析发现复方风湿宁片主要可能在肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路、Th17 细胞分化、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体 (TLR) 信号通路、核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路、Th1 和 Th2 细胞分化、Janus 激酶 (JAK)-信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3) 信号通路、B 细胞受体信号通路和类风湿性关节炎等通路上发挥治疗作用。蛋白激酶 B (Akt1)、前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、TNF、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)、白细胞介素-6 (IL-6) 和 κ B 抑制因子激酶 β (IKKB) 关键靶点与血根碱、珊瑚菜素、氧基白屈菜季铵碱、二氢白屈菜红碱、槲皮素、木犀草素、山奈酚、香叶木素、异鼠李素的结合较好。**结论** 复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制可能主要在免疫调控及抑制炎症方面发挥多靶点、多通路治疗类风湿关节炎作用。

关键词: 复方风湿宁片; 类风湿关节炎; 分子对接; 网络药理学; 血根碱; 珊瑚菜素; 氧基白屈菜季铵碱; 二氢白屈菜红碱
中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1069-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.006

Mechanism of Compound Fengshining Tablets in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YANG Hao^{1,2}, PAN Xiao-mei¹, DU Shen-dao³, CHEN Jun-hui^{1,2}

1. Department of Pharmacy, The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

2. Pharmacy Teaching and Research Office, Sixth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

3. Department of Pharmacy, Midong District People's Hospital, Urumqi 831400, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Compound Fengshining Tablets in treatment of rheumatoid arthritis through network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active chemical component targets of Compound Fengshining Tablets were collected through TCMSP, BATMAN-TCM, and Swiss TargetPrediction database and literature reports, and the disease targets of rheumatoid arthritis were retrieved using GeneCards database, and the intersection of the two was selected. The network diagram of “Compound Fengshining Tablets - active chemical constituents - target - pathway - rheumatoid arthritis” was drawn. The active chemical constituents of Compound Fengshining Tablets were molecular-docked with rheumatoid arthritis targets. **Results** Through network pharmacological analysis, it was found that there were 34 active chemical components in compound Fengshining Tablets, corresponding to 1 059 targets, and 356 targets intersected with rheumatoid arthritis. Through KEGG enrichment analysis, it was found that the treatment of rheumatoid arthritis by Compound Fengshining Tablets was mainly related to TNF signaling pathway, IL-17

收稿日期: 2023-02-11

基金项目: 北京卫生健康公益基金会-医学科学研究基金 (BXS5-22016)

作者简介: 杨浩, 男, 硕士, 讲师, 主管药师, 从事分子药理学研究和临床药学方向。E-mail: 389608072@qq.com

*通信作者: 陈军辉, 男, 主任药师, 从事医院药学方向。E-mail: 295753926@qq.com

signaling pathway, Th17 cell differentiation, T cell receptor signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, and NF- κ B signaling pathway, Th1 and Th2 cell differentiation, JAK-STAT signaling pathway, B cell receptor signaling pathway and rheumatoid arthritis pathway. The key targets of AKT1, PTGS2, MAPK1, TNF, MAPK8, IL-6, and IKBKB were well combined with the active chemical constituents of sanguinarine, phellopterin, oxychelerythrine, dihydrochelerythrine, quercetin, luteolin, kaempferol, diosmetin, isorhamnetin. **Conclusion** Mechanism of the treatment of rheumatoid arthritis with Compound Fengshining Tablets may mainly play a multi-target and multi-path role in immune regulation and inhibition of inflammation.

Key words: Compound Fengshining Tablets; rheumatoid arthritis; molecular docking; network pharmacology; sanguinarine; phellopterin; oxychelerythrine; dihydrochelerythrine

类风湿关节炎是一种慢性进行性炎症性疾病,表现为大小关节对称的多发性关节炎,可导致关节和关节周围结构损伤以及全身炎症。除关节受累外,类风湿关节炎在进展过程中还会引发关节外病变及器官并发症。目前,全世界有 0.5%~1.0% 的类风湿关节炎患者^[1]。随着抗风湿药物的不断发展,在预防和缓解类风湿关节炎患者疾病活动方面取得了较好的疗效,同时也大幅度降低了关节外器官的病情进展^[2-3]。然而,部分类风湿关节炎患者对抗风湿药物的治疗效果欠佳。临床上使用的大部分抗风湿药物存在一定的不良反应(如骨髓抑制、肝肾功能损害等)和部分患者在使用过程中存在药物禁忌,从而使可选择的治疗药物有限。因此,寻找治疗类风湿关节炎疗效较高且不良反应较低的药物是当前临床上的新方向。中药民族药在一定程度上可降低西药引起的肝肾毒性,又能调节机体免疫力,改善体质,被认为是治疗类风湿关节炎的治疗方法或替代组合^[4-5]。复方风湿宁片由两面针、威灵仙、七叶莲、鸡骨香、宽筋藤、过岗龙 6 味中药组成,具有祛风除湿、活血散瘀和舒筋止痛的功效,用于风湿痹痛。复方风湿宁片在临床上被用于改善类风湿关节炎,其作用机制尚不明确。为进一步探讨复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制,本研究通过网络药理学联合分子对接,阐述复方风湿宁片在治疗类风湿关节炎的作用靶点和通路,为复方风湿宁片在临床上治疗类风湿关节炎提供参考。

1 资料与方法

1.1 复方风湿宁片和类风湿关节炎的靶点筛选

将复方风湿宁片中两面针、威灵仙、七叶莲、鸡骨香、宽筋藤、过岗龙的 6 味中药输入 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/index.php>)、BATMAN-TCM 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>) 中,根据 TCMSP 数据库中生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 , BATMAN-TCM 数据库中 Score cutoff > 20 和 adjusted *P*-value > 0.05 的标准进行筛

选活性化学成分,而未收录的中药通过文献进行检索活性化学成分^[6]。对上述 2 个数据库未收录的活性化学成分输入 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 中进行筛选靶点,并通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行人源性靶蛋白进行校准。

类风湿关节炎的靶点筛选通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>),输入“rheumatoid arthritis”后,导出相关靶点。

1.2 药物与疾病靶点及蛋白相互作用 (PPI) 网络分析

取复方风湿宁片中的活性成分靶点与类风湿关节炎疾病靶点的交集,采用微生信在线平台绘制 Venn 图 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>),并将交集靶点输入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 中构建 PPI 网络。

1.3 基因本体论功能 (GO) 和京都基因与基因组百科全书通路 (KEGG) 富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 中,并进行 GO 和 KEGG 富集分析,并将结果导入微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行绘图。

1.4 分子对接

用 Cytoscape 3.7.2 软件绘制“复方风湿宁片-活性化学成分-靶点-通路-类风湿关节炎”网络图,将其中 degree 值较大的活性化学成分与靶点进行分子对接分析。活性化合物在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中下载 2D 化学结构,通过 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 中下载关键核心靶点晶体结构,最后将两者导入 MOE 软件中进行分子对接,以 *S* 值得分 < -5.0 kJ/mol 表示结合较好。

2 结果

2.1 复方风湿宁片中的活性化学成分

通过 TCMSP、BATMAN-TCM、Swiss Target

Prediction 数据库以及文献检索收集复方风湿宁片的活性化学成分,其中鸡骨香^[7]、宽筋藤^[8-11]、过岗龙^[12]的活性化学成分通过文献检索得到。根据 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的标准进行筛选,得到复方风湿宁片中两面针、威灵仙、七叶莲、鸡骨香、宽筋藤和

过岗龙分别有 20、6、2、2、6、7 种活性化学成分,共计 43 种,删除重复药物成分,最终得到 34 种活性化学成分,见表 1。复方风湿宁片中的 34 种活性化学成分共对应 2 686 个靶点,删除重复值,最终得到 1 059 个靶点。

表 1 复方风湿宁片中的活性化学成分
Table 1 Active chemical constituents in Compound Fengshining Tablets

ID 编号	MOL ID	成分名称	OB/%	DL	来源
WLX1	MOL001663	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	32.03	0.76	威灵仙
WLX2	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42	威灵仙
WLX3	MOL005235	embelin	37.72	0.18	威灵仙
WLX4	MOL005603	heptyl phthalate	42.26	0.31	威灵仙
KJT1	MOL009009	(+)-medioresinol	87.19	0.62	宽筋藤
KJT2	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	宽筋藤
KJT3	MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	宽筋藤
GGL1	MOL000492	catechin	54.83	0.24	过岗龙
GGL2	MOL006821	epi-gallo catechin gallate	55.09	0.77	过岗龙
GGL3	MOL002563	galangin	45.55	0.21	过岗龙
GGL4	MOL000004	procyanidin B1	67.87	0.66	过岗龙
LMZ1	MOL001474	sanguinarine	37.81	0.86	两面针
LMZ2	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	两面针
LMZ3	MOL005088	nivalenol	35.68	0.28	两面针
LMZ4	MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	两面针
LMZ5	MOL001458	coptisine	30.67	0.86	两面针
LMZ6	MOL001461	dihydrochelerythrine	32.73	0.81	两面针
LM7	MOL002644	phellopterin	40.19	0.28	两面针
LMZ8	MOL002663	skimmianin	40.14	0.2	两面针
LMZ9	MOL002881	diosmetin	31.14	0.27	两面针
LMZ10	MOL005081	5,7-dimethoxy-8-[(3-methylbut-2-en-1-yl)oxy]-2H-chromen-2-one	45.77	0.19	两面针
LMZ11	MOL005102	OXYNITIDINE	62.09	0.84	两面针
LMZ12	MOL005105	oxychelerythrine	44.22	0.84	两面针
LMZ13	MOL005107	ethoxychelerythrine	62.21	0.88	两面针
LMZ14	MOL005084	7-demethyl-6-methoxy-5,6-dihydrochelerythrine	30.74	0.83	两面针
LMZ15	MOL005103	6-[(2R)-2,3-dihydroxy-3-methyl-butyl]-5,7-dimethoxy-coumarin	33.55	0.22	两面针
LMZ16	MOL001558	sesamin	56.55	0.83	两面针
LMZ17	MOL005097	5-[(1S,3aS,4R,6aS)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,3,3a,4,6,6a-hexahydrofuro[4,3-c]furan-4-yl]-2-methoxyphenol	36.73	0.67	两面针
LMZ18	MOL005106	oxyterhanine	33.93	0.81	两面针
LMZ19	MOL005108	isofagaridine	38.34	0.77	两面针
A	MOL000358	β -sitosterol	36.91	0.75	威灵仙、七叶莲、鸡骨香、宽筋藤、过岗龙、两面针
B	MOL000449	stigmastrol	43.83	0.76	威灵仙、七叶莲、鸡骨香
C	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	宽筋藤、过岗龙
D	MOL000006	luteolin	36.16	0.25	宽筋藤、过岗龙

2.2 药物与疾病靶点交集

通过 GeneCards 数据库输入类风湿关节炎后,得到 5 081 个靶点,根据 Category 为蛋白质编码和 relevance score ≥ 2.0 的标准进行筛选,最终得到了

1 657 个靶点。取复方风湿宁片与类风湿关节炎靶点的交集,结果显示交集靶点 356 个,见图 1。

2.3 交集靶点的 PPI 网络

将交集靶点导入 STRING 数据库中,设定阈值

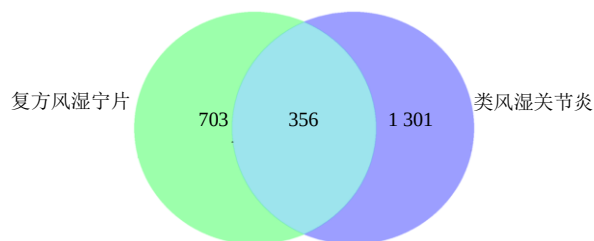


图 1 复方风湿宁片与类风湿关节炎靶点交集 Venn 图
Fig. 1 Venn diagram of target intersection of Compound Fengshining Tablets and rheumatoid arthritis

为 0.4, 并将数据导出到 Cytoscape 3.7.2 软件中, 发现相互关联节点 353 个, 边数 9 332 个, 平均节点度为 52.873 个。按照拓扑参数均大于节点中位数中介中心度 (betweenness centrality) 为 0.000 730 64、接近中心度 (closeness centrality) 为 0.510 885 34、degree 值为 40, 得到 144 个靶点, 根据 degree 值排名前 10 位的靶点有肿瘤坏死因子 (TNF)、白蛋白 (ALB)、白细胞介素 6 (IL-6)、蛋白激酶 B (Akt1)、白细胞介素 1B (IL-1B)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、纤连蛋白 (FN1)、信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR), 见图 2 (图中方块越大 degree 值越大)。

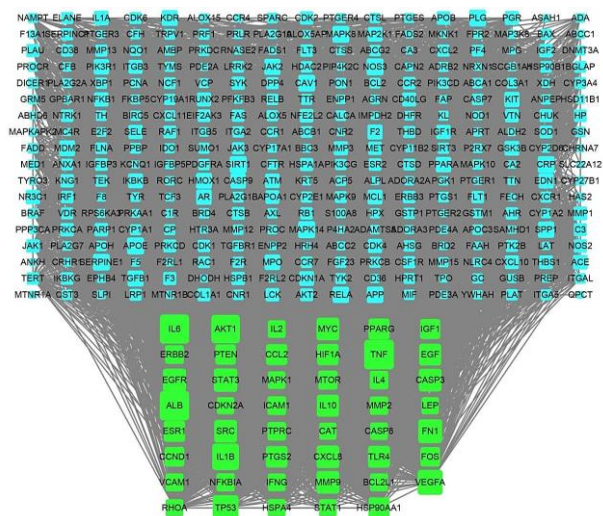


图 2 交集靶点的 PPI 网络
Fig. 2 PPI Network of intersecting targets

2.4 GO 分析

通过 DAVID 数据库进行 GO 富集分析后, 发现生物过程 (BP) 共有 1 291 条, 主要在炎症反应、脂多糖应答、凋亡过程负调控、基因表达的正调控、对药物的反应、细胞外信号调节激酶 1 (ERK1) 和

细胞外信号调节激酶 2 (ERK2) 级联的正调控、蛋白质磷酸化、对外来生物刺激的反应和正向调节细胞迁移等方面。细胞定位 (CC) 共有 137 条, 主要在细胞外空间、细胞外区域、质膜、细胞外外来体、细胞表面、血小板 α 颗粒管腔、大分子复杂、血液微粒和膜筏等方面。分子功能 (MF) 共有 231 条, 主要在酶结合、相同蛋白质结合、蛋白激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白质结合、蛋白酶结合、ATP 结合、大分子配合物结合和蛋白均质二聚体活性等方面。将 BP、CC 和 MF 按照 P 值的显著性差异进行排序, 取差异显著前 10 位的相关条目做图, 见图 3。

2.5 KEGG 分析

通过 DAVID 数据库进行 KEGG 富集分析后, 发现共有 188 条信号通路, 根据专业知识排除与癌症、病毒感染、肝炎、糖尿病、肺结核等相关通路, 筛选出与类风湿关节炎可能相关且 P 值 < 0.05 的 10 条通路, 分别为 TNF 信号通路、IL-17 信号通路、Th17 细胞分化、T 细胞受体信号通路、Toll 样受体信号通路、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、Th1 和 Th2 细胞分化、Janus 激酶 (JAK) -STAT 信号通路、B 细胞受体信号通路、类风湿性关节炎, 见图 4。

2.6 “药物 - 活性成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络分析

复方风湿宁片的活性成分对应治疗类风湿关节炎通路靶点得到相互关联节点 140 个, 边数 628 个, 平均节点度为 7.686 个。复方风湿宁片活性成分按照拓扑参数均大于节点中位数中介中心度为 0.004 569 44、接近中心度为 0.342 364 53、degree 值为 8, 得到 12 个靶点。根据 degree 值排名较高的成分有血根碱 (sanguinarine)、珊瑚菜素 (phellopterin)、氧基白屈菜季铵碱 (oxychelerythrine)、二氢白屈菜红碱 (dihydrochelerythrine)、槲皮素 (quercetin)、木犀草素 (luteolin)、山柰酚 (kaempferol)、香叶木素 (diosmetin)、异鼠李素 (isorhamnetin), 作为关键活性成分。将靶点按照拓扑参数均大于节点中位数中介中心度为 0.002 423 4、接近中心度为 0.369 680 85 和 degree 值为 5, 得到 40 个靶点。根据 degree 值排名将 Akt1、前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、TNF、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)、IL-6 和 κ B 抑制因子激酶 β (IKKBK) 作为关键靶点, 见图 5。

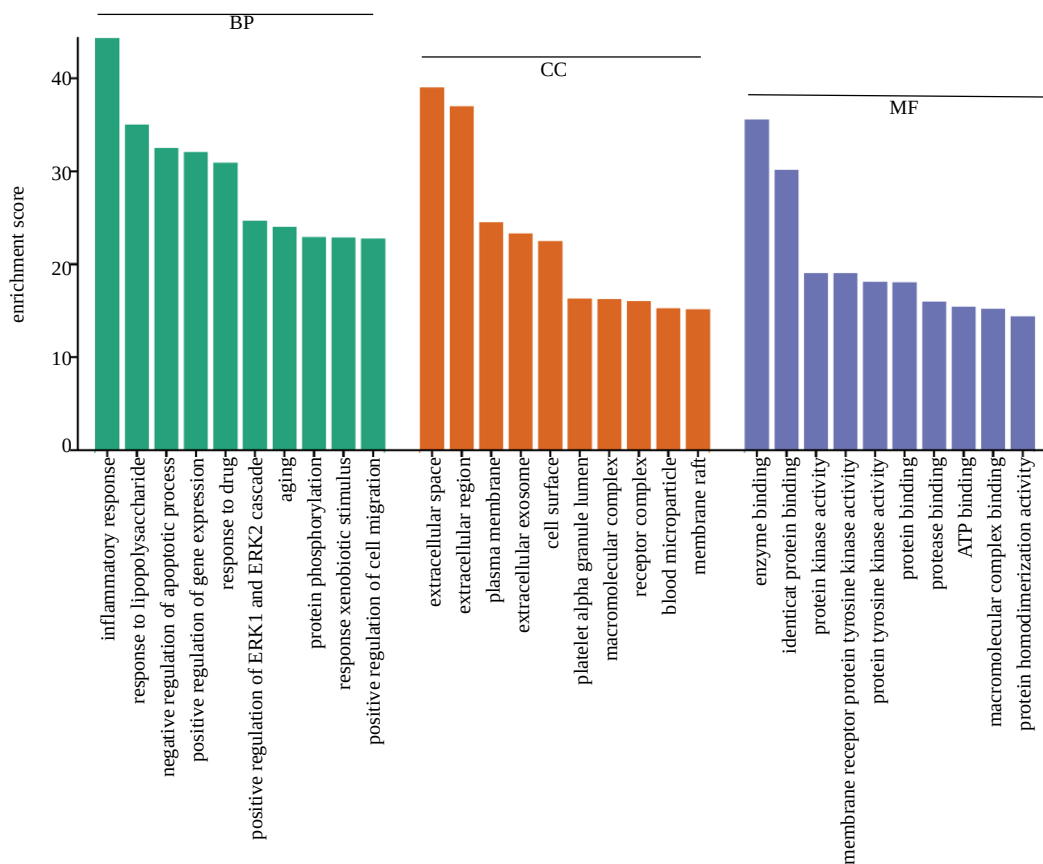


图 3 GO 富集分析图

Fig. 3 GO enrichment analysis diagram

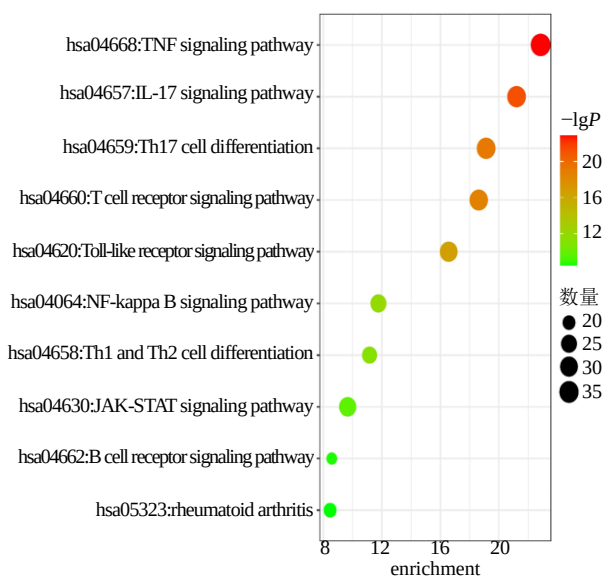


图 4 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis

2.7 分子对接

将“复方风湿宁片 - 活性化学成分 - 靶点 - 通

路 - 类风湿关节炎”网络中 degree 值较高的活性成分与关键靶点进行分子对接,结果显示分子对接的结合能均小于 -5.0 kJ/mol,提示结合较好,见表 2。IKBKB 分别与氧基白屈菜季铵碱和二氢白屈菜红碱结合能最低,见图 6。

3 讨论

复方风湿宁片源自于罗浮山地区的民家验方,作为中药复方制剂以两面针和七叶莲为君药,鸡骨香和过岗龙为臣药,威灵仙和宽筋藤为佐使药。两面针在《中国瑶药学》上被记载用于治疗牙痛、风湿性关节痛等,含有生物碱、黄酮类等多种化学成分,具有镇痛、抗炎等药理学作用^[13]。尚昱志等^[14]基于数据挖掘发现两面针是壮医治疗类风湿关节炎方剂中最常用的中药之一。覃文仪等^[15]在整理陈纪藩教授治疗类风湿关节炎用药经验中,发现七叶莲在 581 首治疗类风湿关节炎处方中出现的频数较高,其具有祛风除湿和活血止痛的功效,被用于风湿痹痛。过岗龙具祛风除湿、活血通络之功效,在临床上被风湿痹痛等疾病的治疗^[12]。此外,有文献

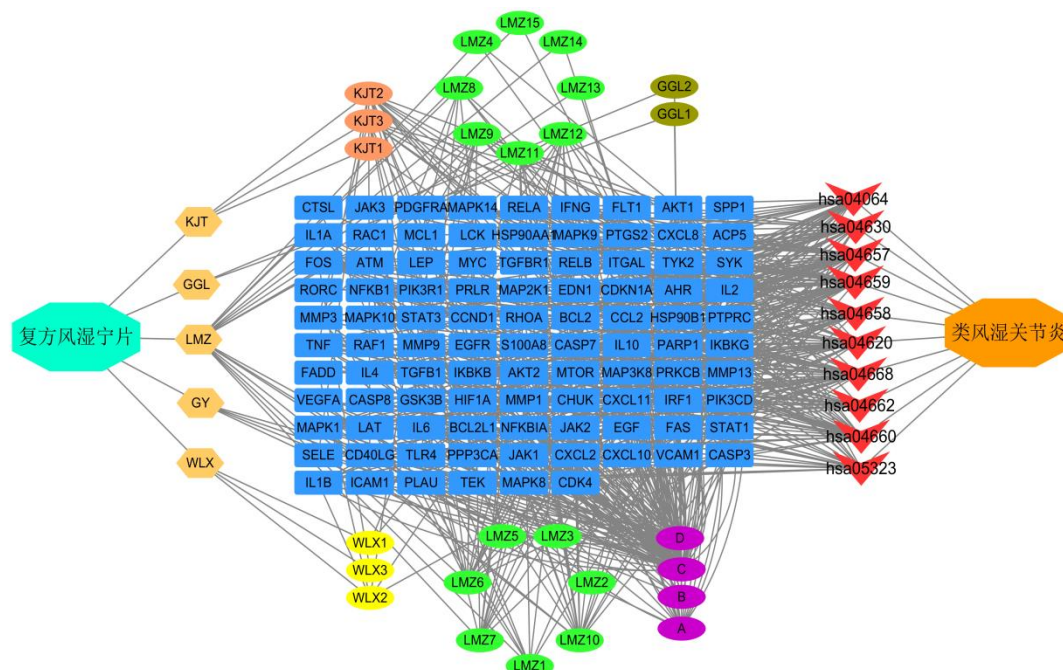


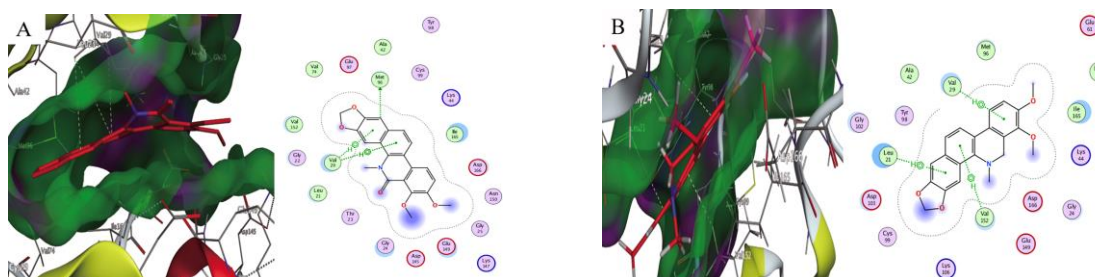
图 5 “复方风湿宁片 - 活性化学成分 - 靶点 - 通路 - 类风湿关节炎”网络分析

Fig. 5 Analysis of “Compound Fengshining Tablets - active chemical components - targets - pathways - rheumatoid arthritis”

表 2 关键活性成分与关键靶点的分子对接

Table 2 Molecular docking between key active chemical components and key targets

活性成分	结合能/(kJ mol ⁻¹)						
	Akt1	PTGS2	MAPK1	TNF	MAPK8	IL-6	IKKBK
血根碱	-6.84	-5.06	-6.33	-5.91	-6.41	-5.03	-5.63
珊瑚菜素	-6.61	-7.24	-6.70	-6.50	-6.60	-5.40	-6.22
氧基白屈菜季铵碱	-7.18	-5.95	-5.54	-6.24	-7.23	-6.44	-7.27
二氢白屈菜红碱	-7.10	-6.19	-7.03	-6.13	-7.17	-5.09	-7.34
槲皮素	-6.27	-6.71	-5.69	-5.85	-6.19	-5.85	-6.17
木犀草素	-6.08	-6.36	-5.12	-5.58	-6.22	-5.80	-5.89
山柰酚	-6.19	-6.88	-5.38	-5.72	-6.01	-5.43	-6.22
香叶木素	-6.23	-6.75	-6.07	-5.75	-5.97	-5.78	-5.58
异鼠李素	-6.28	-6.86	-5.75	-6.12	-6.84	-5.35	-6.34



A-氧基白屈菜季铵碱与 IKKBK 分子对接图, B-二氢白屈菜红碱与 IKKBK 分子对接图

A-molecular docking structure of oxychelerythrine and IKKBK, B-molecular docking structure of dihydrochelerythrine and IKKBK

图 6 复方风湿宁片活性成分与关键靶点的分子对接图

Fig. 6 Molecular docking diagram of active chemical components and key targets of Compound Fengshining Tablets

报道威灵仙和宽筋藤对类风湿关节炎同样具有治疗作用^[16-17]。通过上述文献报道,复方风湿宁片的君臣佐使中药均具有抗炎、镇痛及改善类风湿关节炎的作用,其组方在治疗类风湿关节炎的效果较单味中药强。

类风湿关节炎是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,其特征是免疫细胞浸润到受影响的滑膜,炎症细胞因子和降解介质的释放,以及随后的关节损伤。细胞内信号通路如 JAK 通路已成为细胞因子网络中的关键枢纽^[18-19]。TNF 和 IL-6 等细胞因子在类风湿关节炎的发病机制中具有重要的作用,而 Janus 激酶抑制剂可通过 JAK/STAT 依赖信号传导诱发部分 IL-6 的阻断^[20]。此外, JAK/STAT 通路中的细胞因子与疼痛和痛觉的调节有关,用特定的 JAK 抑制剂抑制 JAK/STAT 通路可能缓解类风湿关节炎患者的疼痛^[21]。研究发现 Toll 样受体 (TLR) 介导的功能失调反应是类风湿关节炎患者的特征,并参与慢性炎症,其中类风湿关节炎患者血清和滑液中 TLR 配体的异常存在及 TLR 分子的过表达,并在 TLR 通路下游产生大量的促炎细胞因子^[22]。B 细胞产生自身抗体 (如类风湿因子和抗瓜氨酸蛋白抗体) 形成免疫复合物沉积在关节,并通过补体和细胞激活促进炎症反应。此外, B 细胞可对抗原提呈和 T 细胞活化,并分泌细胞因子和/或趋化因子,促进白细胞在关节内浸润和异位淋巴样结构的发展,从而加剧血管生成、泛膜形成和滑膜增生^[23]。辅助性 T 细胞 (Th) 根据细胞因子微环境向 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞分化。活动性类风湿关节炎是由功能性促炎 Th17 细胞和抗炎 Treg 细胞分布不平衡导致,而在类风湿关节炎疾病过程中可观察到受影响的 Th1 细胞因子分泌有助于 IL-17 的产生和滑膜组织中 Th17 浸润的增加^[24]。上述研究提示类风湿关节炎的发病机制较为复杂,由多种不同的免疫炎症作用途径诱发疾病的进展^[18-24]。本研究通过网络药理学挖掘复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制,发现其主要是通过 TNF、IL-17、Th17 细胞分化、T 细胞受体、TRL、NF- κ B、Th1 和 Th2 细胞分化、JAK-STAT、B 细胞受体、类风湿性关节炎等免疫和炎症信号通路发挥治疗作用。此外,本研究对“复方风湿宁片-活性成分-靶点-通路-类风湿性关节炎”网络中的关键活性化学成分与靶点进行分子对接,结果显示 TNF、IL-6 等关键靶点与血根碱、珊瑚菜素、氧基白屈菜季铵碱、二氢白屈

菜红碱、槲皮素、木犀草素、山柰酚、香叶木素和异鼠李素分子对接较好。由此可见,复方风湿宁片作为中药民族药可全面展现中医的整体性治疗优势,并通过抑制炎症、调节免疫等功能发挥多通路多靶点治疗类风湿关节炎。本研究通过网络药理学结合分子对接探讨复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制,发现复方风湿宁片可能通过多条信号通路调节免疫和抑制炎症发挥治疗类风湿关节炎的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang J, Fu X, Chen X, *et al.* Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 686155.
- [2] Osipova D, Janssen R, Martens Ha. Rheumatoid arthritis: More than a joint disease [J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2020, 164: D4166.
- [3] Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis [J]. *Reumatologia*, 2019, 57(1): 27-36.
- [4] Wang S, Hou Y, Li X, *et al.* Practical implementation of artificial intelligence-based deep learning and cloud computing on the application of traditional medicine and western medicine in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 765435.
- [5] Wang Y, Chen S, Du K, *et al.* Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in rheumatoid arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114368.
- [6] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [7] 王佰灵, 梁生旺, 王淑美, 等. 鸡骨香研究进展 [J]. *广东药学院学报*, 2014, 30(3): 385-388.
- [8] 蒙涛. 基于网络药理学的宽筋藤抗类风湿关节炎作用机制研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2020.
- [9] 史生辉, 钱帅, 王庶, 等. 宽筋藤化学成分的研究 (II) [J]. *中成药*, 2017, 39(9): 1866-1869.
- [10] 塔娜, 熊慧, 刘思思, 等. 宽筋藤化学成分的研究 [J]. *中药材*, 2018, 41(3): 620-623.
- [11] 朱小芳. 藏药宽筋藤化学成分分离及活性成分含量测定的研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [12] 杨伟群, 崔辉, 赵钟祥. 过岗龙化学成分、药理活性及质量控制研究进展 [J]. *中国药师*, 2021, 24(4): 728-733.
- [13] 陈瑶, 李梅珊, 覃锋, 等. 近 5 年两面针的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *广西师范大学学报: 自然科学版*, 2023, 41(1): 24-37.
- [14] 尚昱志, 李陈玲, 韦露秋, 等. 基于数据挖掘研究壮医

- 治疗类风湿关节炎的用药规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(8): 1110-1113.
- [15] 覃文仪, 卢永锵, 关彤. 基于中医传承辅助平台(V2.5)探索陈纪藩教授治疗类风湿关节炎的用药经验 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2769-2772.
- [16] 赵守彰, 孙秀业. 基于 Toll 样受体信号通路威灵仙总皂苷对类风湿关节炎大鼠踝关节病理学改变影响 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(7): 716-720.
- [17] 塔娜. 宽筋藤的化学成分与药理作用研究 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2018.
- [18] Hodge J A, Kawabata T T, Krishnaswami S, *et al.* The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 318-328.
- [19] 刘维, 杨会军, 吴沅皞, 等. 中药及其有效成分影响类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 844-850.
- [20] McInnes I B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [21] Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 39(3): 668-675.
- [22] Arleevskaya M I, Larionova R V, Brooks W H, *et al.* Toll-Like receptors, infections, and rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(2): 172-181.
- [23] Moura R A, Fonseca J E. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 7: 607725.
- [24] Kosmaczewska A, Swierkot J, Ciszak L, *et al.* The role of Th1, Th17, and Treg cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis including anti-inflammatory action of Th1 cytokines [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2011, 65: 397-403.

【责任编辑 高源】