

基于网络药理学及分子对接探讨生姜治疗类风湿关节炎的作用机制

袁雪梅¹, 罗丰¹, 李春香¹, 熊鸿¹, 马武开², 姚血明^{2*}

1. 贵州中医药大学, 贵州 贵阳 550002

2. 贵州中医药大学第二附属医院, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探讨生姜治疗类风湿关节炎(RA)的可能分子作用机制。**方法** 通过 TCMSP 平台筛选生姜主要活性成分, 利用 UniProt 数据库将相应靶点蛋白名称进行转化为基因名, 经 Cytoscape 3.8.2 软件构建网络图; 在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库中检索“rheumatoid arthritis”, 获取 RA 疾病靶点, 制作韦恩图获取生姜药物成分和 RA 共同靶点, 并进行蛋白质相互作用(PPI)网络分析、基因本体论(GO)功能富集及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。利用分子对接技术预测有效成分与靶点的潜在结合活性。**结果** 获取生姜 5 个成分及 55 个潜在靶点, RA 疾病 4 836 个相关靶点, 生姜与 RA 共同靶点 26 个, PPI 网络中自由度靠前的 3 个靶点基因为前列素内环氧化物合成酶 2 (PTGS2)、转录因子 AP-1 (JUN)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3), GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析分别得到 185 个结果和 59 条信号通路。**结论** 生姜治疗 RA 具有多成分、多靶点效应, 并涉及多条信号通路, 这可能通过 PTGS2、JUN、CASP3 等靶点调控炎症反应、免疫调节作用治疗 RA。

关键词: 生姜; 类风湿关节炎; 网络药理学; 作用机制; β -谷甾醇; 6-甲基姜辣二醇双乙酸酯; 豆甾醇

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)06-1196-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.005

Mechanism of *Zingiberis Rhizoma Recens* in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YUAN Xue-mei¹, LUO Feng¹, LI Chun-xiang¹, XIONG Hong¹, MA Wu-kai², YAO Xue-ming²

1. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China

2. The Second Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract: Objective To investigate the possible mechanism of *Zingiberis Rhizoma Recens* in treatment of rheumatoid arthritis (RA) by network pharmacology. **Methods** The active ingredients of *Zingiberis Rhizoma Recens* were screened by TCMSP platform, UniProt database was used to convert the corresponding target protein name into gene name, and the network map was constructed by Cytoscape 3.8.2 software. “rheumatoid arthritis” was searched in GeneCards, OMIM, and TTD databases to obtain RA disease targets. Venn diagram was made to obtain the common targets of *Zingiberis Rhizoma Recens* drug components and RA. PPI network analysis, GO enrichment and KEGG pathway enrichment analysis were performed. The potential binding activity of active ingredient and target was predicted by molecular docking technique. **Results** Five components and 55 potential targets of *Zingiberis Rhizoma Recens* were obtained, including 4 836 related targets of RA disease and 26 common targets of *Zingiberis Rhizoma Recens* and RA. The three target genes with higher degree of freedom in PPI network were prostacyclin synthase 2 (PTGS2), transcription factor AP-1 (JUN) and cysteine aspartate protease-3 (CASP3). GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis yielded 185 results and 59 signaling pathways, respectively. **Conclusion** *Zingiberis Rhizoma Recens* treatment of RA has multi-component, multi-target effect, involving multiple signaling pathways, and may regulate inflammatory response and immunomodulation through PTGS2, JUN, CASP3 and other targets to treat RA.

Key words: *Zingiberis Rhizoma Recens*; rheumatoid arthritis; network pharmacology; action mechanism; β -sitosterol; 6-methylgingediacetate2; stigmasterol

收稿日期: 2022-05-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160869); 贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般 006); 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2020]2202 号); 贵州省中医药管理局科学技术研究课题(QZYY-2020-021); 贵州省高层次人才项目[(2016) 5650]

作者简介: 袁雪梅(1996—), 女, 在读硕士, 主要研究方向为风湿免疫疾病防治。E-mail: 1153648366@qq.com

***通信作者:** 姚血明(1984—), 男, 主任医师, 教授, 主要研究方向为风湿免疫疾病防治。E-mail: yxming19@foxmail.com

类风湿关节炎(RA)是一种病因不明的慢性自身免疫性疾病,临床表现主要以手、腕、足部小关节呈对称性、侵蚀性的炎症反应^[1],可导致关节畸形和功能丧失,严重影响患者的日常生活。目前治疗 RA 的药物主要包括抗风湿药、非甾体抗炎药及糖皮质激素等,但只能缓解临床症状,且疗效有限不良反应明显。近年来,生物制剂的出现给 RA 患者带来了曙光,但其疗程长、昂贵的医疗费用使大多患者望而却步,因此,寻找新型药物控制 RA 病情进展、改善患者生活质量是研究者需要解决的问题之一。随着中医药逐渐被接受和认可,充分利用传统中医药的优势,寻找和开发高效低价,且不良反应小的抗 RA 药物具有重要意义。

根据临床特点,RA 归属于中医“痹证”范畴,中医学认为其病因病机主要是风、寒、湿等外邪侵袭共同作用的结果,正如《素问·痹论》云:“所谓痹者,各以其时,重感于风寒湿之气也”“风寒湿三气杂至,合而为痹也”。中医治疗痹证历史悠久,且积累了宝贵的临床经验及丰富的认识,治疗痹证具有一定的优势。生姜是首批卫生部公布的药食同源的中药品种之一,素有“呕家圣药”之称,在《名医别录》里首次记载了生姜一名,并详细描述了它的功效主治:“归五脏,除风邪寒热,伤寒头痛鼻塞,咳逆上气,止呕吐,去痰下气”,后经验性用于痹证,具有良好的临床疗效。

近几年,随着生物信息学的快速发展,网络药理学成为研究热点。网络药理学是通过网络数据检索、数据分析构建药物的“成分-靶点-疾病”网络,展示药物与疾病之间的相互关系以阐明具体的作用机制^[2],系统阐述中药活性成分通过多成分、多靶点、多途径治疗疾病^[3-4]。本研究拟通过网络药理学方法^[5]挖掘生姜治疗 RA 可能的主要成分及作用靶点进行聚类分析,为后期深入研究及生姜治疗 RA 的作用机制提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 生姜活性成分及靶点筛选

通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>),以口服生物利用度(OB)≥30%、药物相似度(DL)≥0.18 进行筛选及整理,获取生姜药物的活性成分;采用 TCMSP 数据平台,根据活性成分获取相应靶点蛋白,删除重复项;在利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)将获得的靶点蛋白转化为标准化

的基因名称。

1.2 RA 疾病相关靶点筛选及整理

以“rheumatoid arthritis”为关键词,在 OMIM 数据库(<https://www.omim.org>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd>)中,通过设置物种为人源,选择基因项目,收集 RA 的疾病靶点信息,并将上述数据库获得的结果进行整理及去除重复项,得到最终靶点。

1.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建及分析

使用 Venn 2.1(<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线网络绘图工具绘制生姜活性成分的靶点与 RA 疾病靶点的韦恩图,获取生姜与 RA 的交集靶点,利用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图。

1.4 蛋白质相互作用(PPI)网络构建及关键靶点基因筛选

将获取的生姜与 RA 的交集靶点导入 STRING 平台(<https://string-db.org/>),将生物种类设置为“Homo sapiens”,构建 PPI 网络关系图,将结果以 TSV 格式导入 Cytoscape 3.8.2 软件进行拓扑分析,根据度(degree)值筛选出关键作用靶点。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析

将药物活性成分-疾病的交集靶点导入 DAVID 数据分析平台,设定阈值为 $P < 0.05$,选择物种为“Homo sapiens”,并将靶点基因标准化为官方名称(official gene symbol),进行 GO 功能分析及 KEGG 通路分析。

1.6 分子对接

通过 TCMSP 数据库中下载关键靶点的有效成分的 2D 结构,采用 Chem3D 软件绘制生姜活性成分的 3D 结构。在 PDB 数据库中下载蛋白靶点,利用 pymol 软件对 PDB 蛋白分子进行处理,导入 AutoDock Tools 软件进行加氢,导出为 pdbqt 格式,使用 PyMOL 做出 3D 结合模式图。

2 结果

2.1 生姜活性成分及靶点筛选

通过 TCMSP 数据平台检索“生姜”共获得 75 个生姜活性成分,设置 OB≥30%、DL≥0.18 进行筛选,共获得 5 个生姜主要活性成分,见表 1。通过对 TCMSP 数据库的结果进行整理,去除重复,通过 Uniprot 数据库进行靶基因匹配,得到 55 个潜在靶点。

表 1 生姜主要活性成分

Table 1 Active ingredients of *Zingiberis Rhizoma Recens*

Mol ID	活性成分	OB/%	DL
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL006129	6-methylgingediacetate2	48.73	0.32
MOL000449	stigmaterol	43.83	0.76
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL008698	dihydrocapsaicin	47.07	0.19

2.2 RA 疾病靶点

通过 OMIM、GeneCards、TTD 数据库分别获取 RA 相关靶点，合并删除重复项，获得 RA 靶点 4 836 个。使用在线绘图工具将生姜所得靶点与 RA 疾病靶点进行映射，绘制韦恩图，见图 1。得到的交集基因 26 个，见表 2。

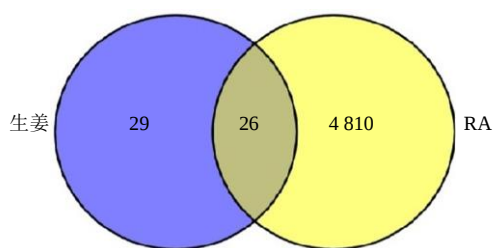


图 1 生姜活性成分和 RA 交集靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of active ingredient of *Zingiberis Rhizoma Recens* and RA intersection targets

2.3 “药物成分 - 靶点 - 疾病”网络分析

通过 Venn 图绘制得到 26 个共同靶点，采用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“活性成分 - 靶点 - RA”网络，见图 2。该网络包含 30 个节点和 53 条边，节点度值越大，表面其在网络中越重要。根据网络拓扑分析结果，根据度值绘制排名前 10 位基因的柱状图，见图 3。度值前 3 位的有效成分分别为 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)、6-甲基姜辣二醇双乙酸酯 (6-methylgingediacetate2)、豆甾醇 (stigmaterol)，其度值分别为 9、9、8，这些成分可能是生姜治疗 RA 的核心成分。

2.4 PPI 网络分析及关键靶点

将生姜活性成分与 RA 疾病的核心靶点导入 String 数据库，采用 Cytoscape 3.8.2 软件绘制 PPI 网络图，见图 4。度值越大，节点越大，则蛋白之间的关系越密切，PPI 中的关键蛋白见图 5。其中度值排名前 3 位的靶点即前列素内环氧化物合成酶 2 (PTGS2)、转录因子 AP-1 (JUN)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)。

表 2 生姜活性成分作用基因与 RA 基因交集表

Table 2 Intersection of active ingredient of *Zingiberis Rhizoma Recens* genes and RA genes

编号	蛋白	基因	Uniprot ID
1	prostaglandin G/H synthase 1	PTGS1	P23219
2	prostaglandin G/H synthase 2	PTGS2	P35354
3	heat shock protein HSP 90	HSP90AB1	P08238
4	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit, gamma isoform	PIK3CG	P48736
5	dopamine D1 receptor	DRD5	P21918
6	muscarinic acetylcholine receptor M3	CHRM3	P20309
7	CGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A	PDE3A	Q14432
8	5-hydroxytryptamine 2A receptor	HTR2A	P28223
9	muscarinic acetylcholine receptor M2	CHRM2	P08172
10	beta-2 adrenergic receptor	ADRB2	P07550
11	sodium-dependent serotonin transporter	SLC6A4	P31645
12	mu-type opioid receptor	OPRM1	P35372
13	neuronal acetylcholine receptor protein, alpha-7 chain	CHRNA7	P36544
14	apoptosis regulator Bcl-2	BCL2L1	Q07817
15	apoptosis regulator BAX	BAX	Q07812
16	Caspase-9	CASP9	P55211
17	transcription factor AP-1	JUN	P05412
18	Caspase-3	CASP3	P42574
19	Caspase-8	CASP8	Q14709
20	transforming growth factor beta-1	TGFB1	P01137
21	serum paraoxonase/arylesterase 1	PON1	P27169
22	coagulation factor Xa	F10	P00742
23	mineralocorticoid receptor	NR3C2	P08235
24	sodium-dependent dopamine transporter	SLC6A3	Q01959
25	urokinase-type plasminogen activator	PLAU	P00749
26	leukotriene A-4 hydrolase	LTA4H	P09960

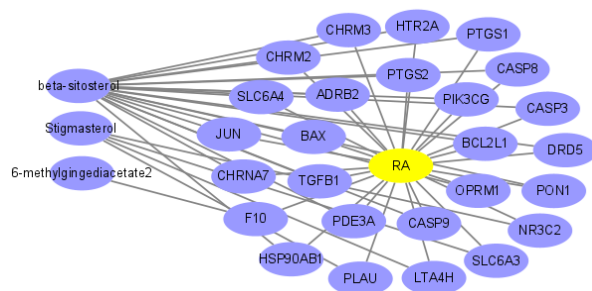


图 2 生姜治疗 RA 的“药物成分 - 靶点 - 疾病”网络

Fig. 2 “Active ingredient - target - RA” network

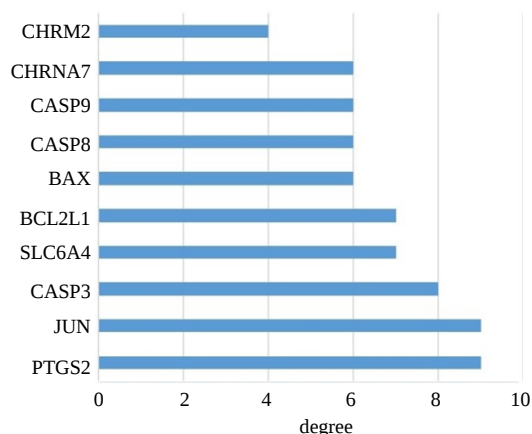


图 3 前 10 位基因柱状图

Fig. 3 Top 10 gene histogram

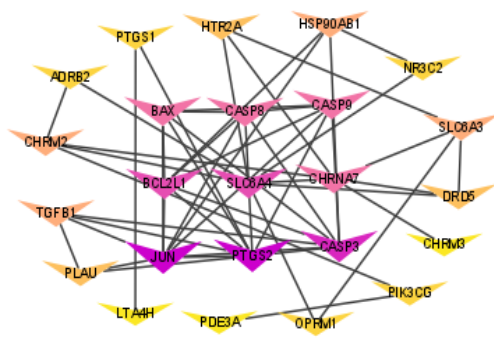


图 4 PPI 网络图

Fig. 4 PPI network

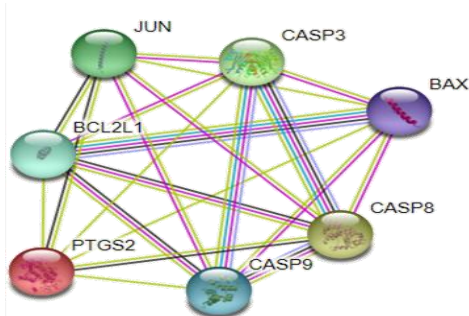


图 5 PPI 中的关键蛋白

Fig. 5 Key proteins in PPI

2.5 GO 和 KEGG 富集分析

将 26 个药物活性成分-疾病交集靶点基因导入 DAVID 数据平台进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 分析结果显示,生物过程 (BP) 主要涉及细胞氧化、细胞周期节律、葡萄糖反应等;细胞组分 (CC) 主要与细胞膜、细胞核、细胞质等有关;分子功能 (MF) 主要包括酶结合、肽结合、泛素蛋白连接酶结合等有关,见图 6。KEGG 通路富集分析得到核

因子- κ B (NF- κ B) 信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、环磷酸鸟苷 (cGMP)-蛋白激酶 G (PKG) 信号通路等通路,见图 7。

2.6 分子对接

分子对接结果显示, β -谷甾醇、6-甲基姜辣二醇双乙酸酯、豆甾醇与 PTGS2、JUN、CASP3 均存在结合点,提示活性成分与靶点之间可能存在氢键连接、 π - π 共轭、疏水堆积等分子间结合力,活性成分与关键靶点氢键连接情况见图 8。

3 讨论

RA 是一种以滑膜炎、软骨破坏和骨侵蚀为主要特征的自身免疫性疾病,具有发病率高、复发率高、致残率高的特点,影响到全球 0.5%~1% 的人口^[6-7]。目前 RA 的发病机制仍尚不明确,研究认为破骨细胞、T 细胞、炎性细胞因子、信号通路等多种因素在 RA 的发生发展中发挥着重要的作用^[8]。目前治疗是以减轻炎症反应,延缓病情进展为目的,治疗药物主要以抗风湿药、非甾体抗炎药、糖皮质激素等以控制病情,但这些药物需要长期使用,部分可能出现耐药^[9]。因此,寻找新型抗 RA 药物是研究者亟待解决的问题之一。RA 的发病机制复杂,单一靶点的药物难以获得良好的临床疗效,因此,多成分、多靶点的药物将成为治疗 RA 的趋势^[10]。生姜作为最广泛使用的香料、调味品和药物之一,性温味辛,具有解表散寒、温中止呕、化痰止咳的作用。药理学研究证实^[11]生姜具有抗炎、抗氧化、止痛等作用,研究显示^[12]生姜提取物能够有效减轻胶原诱导性关节炎大鼠炎症反应,降低白细胞介素 (IL)-1、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症介质的表达,但其具体的作用机制尚不明确。现阶段对 RA 患者或是动物模型关节破坏的作用机制研究中,关于中药生姜的研究报道较少,目前临床上应用较多的是以生姜提取物为主要成分的姜酚胶丸治疗 RA,有研究显示^[13],姜酚胶丸能够明显改善 RA 患者关节疼痛、关节压痛指数、关节功能、关节肿胀及僵晨时间,并能够降低血沉 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF) 等实验室指标,值得关注的是,研究发现生姜提取物除了能抗 RA 治疗外,还具有胃黏膜保护及抗溃疡作用^[14-15]。有研究对 144 例 RA 患者进行研究,其中 142 例均有间断或持续使用非甾体抗炎药病史,通过胃镜检测发现胃黏膜损害达 97.2%^[16]。由此说

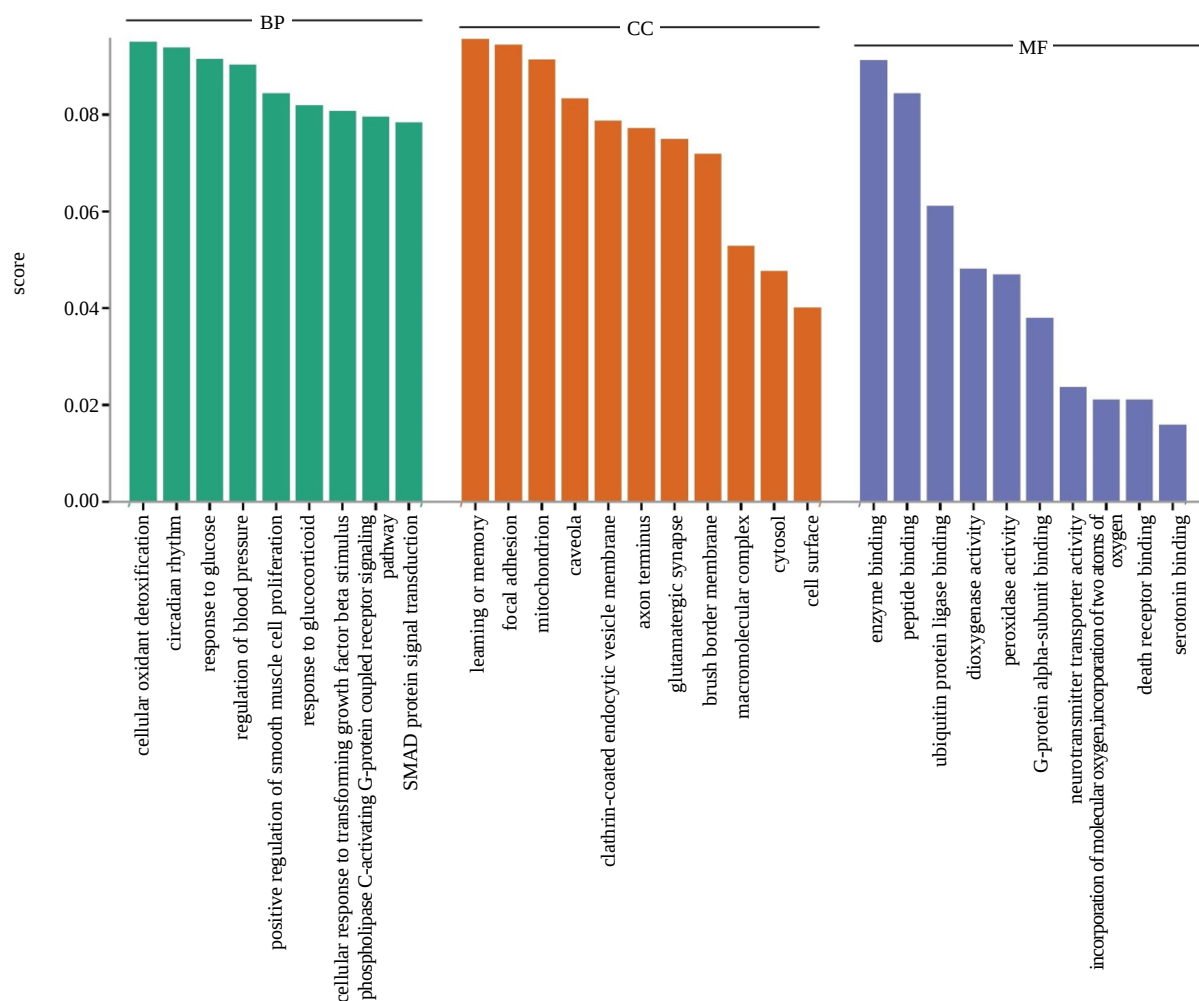


图 6 GO 功能富集分析
Fig. 6 GO function enrichment analysis

明, RA 所致的药源性胃黏膜损伤不可忽视。因此, 研究生姜的抗 RA 作用具有良好的临床应用前景。本研究通过网络药理学技术, 依靠各数据库及软件平台, 构建“药物成分-靶点-疾病”网络系统分析生姜对 RA 的作用机制。

本研究从“药物成分-靶点-疾病”网络图中可以看出, 生姜对 RA 治疗作用的活性成分主要以 β -谷甾醇、豆甾醇、6-甲基姜辣二醇双乙酸酯为主。其中 β -谷甾醇是一种植物甾醇, 广泛存在于植物体中, 是多种中药植物的重要组成成分, 因其在人体中发挥多种作用, 现备受研究人员的关注。现代药理研究证实其具有抗炎、抗氧化、调节免疫系统的作用^[17-18]。最近 1 项研究显示^[19], β -谷甾醇可通过下调 TNF- α 、血管内皮生长因子 (VEGF), 减轻胶原诱导性关节炎大鼠关节肿胀程度、改善骨和软骨损失、防止滑膜血管生成。由此说明, 生姜可通过

β -谷甾醇成分抗炎、调节免疫发挥治疗作用。豆甾醇又名豆固醇、甾醇, 具有较强的生理活性和表面活性, 可通过抗炎、抗氧化、抗癌、降胆固醇等治疗疾病^[20]。有研究显示, 豆甾醇可通过抑制多种炎症介质, 阻断 NF- κ B 信号通路减少基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达, 从而减少对软骨组织的损害^[21]。

根据 PPI 网络分析, 根据度值排名前 3 的靶点是 PTGS2、JUN、CASP3。前列腺素内环氧化物合成酶 2 即环氧化酶-2 (COX-2), 研究提示^[22]自身抗原或外来因素等起始因子触发炎症反应, 促使膜磷脂分解为花生四烯酸, 在 COX 等一系列酶的催化作用下, 导致炎症因子和细胞因子的大量合成, 促进炎症因子的浸润及滑膜组织的增生, 从而出现关节肿胀。随着进一步的研究发现 RA 患者滑膜组织中的 COX-2 表达明显增加, 通过抑制 COX-2 基因表达可阻止前列腺素的合成, 改善关节肿胀及炎性细

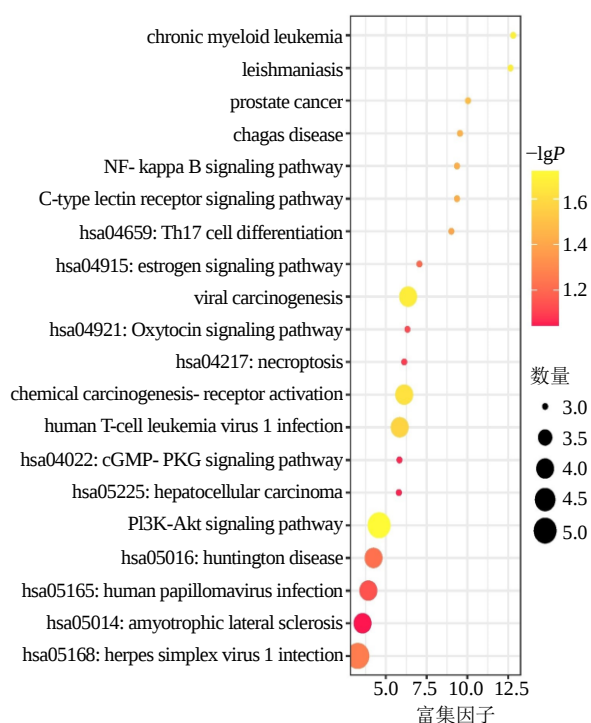
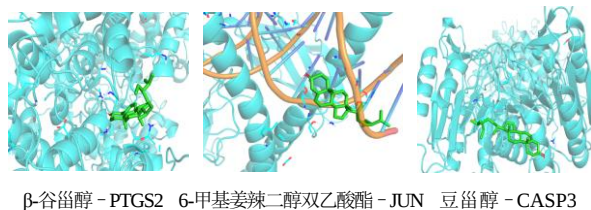


图 7 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 KEGG pathway enrichment analysis



β-谷甾醇 - PTGS2 6-姜烯酚 - JUN 姜烯酚 - CASP3

图 8 生姜活性成分与关键靶点的分子对接情况

Fig. 8 Molecular docking of active components of *Zingiberis Rhizoma Recens* and key target

胞浸润^[23-24]。AP-1 是机体内调节细胞增殖、分化和凋亡的重要转录因子，由 C-Jun 家族和 C-Fos 结合形成的异源二聚体，能够调控多种炎症介质的表达，加速组织损伤，参与血管重塑^[25]。当 AP-1 被细胞因子、紫外线辐射和感染等刺激激活后，诱导 MMPs 的表达，促进关节软骨的破坏^[26]。Caspase 家族是调节细胞凋亡的关键因素之一，根据结构和功能的不同，Caspase 家族可被分为凋亡的启动者和执行者，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspases-3) 属于后一种，是参与细胞凋亡的关键执行者^[27]。

为深入了解生姜治疗 RA 的作用机制，本研究进行 GO 功能及 KEGG 通路分析。GO 富集分析提示生姜治疗 RA 的 BP 主要涉及细胞氧化、细胞周期节律、葡萄糖反应等，MF 主要涉及酶结合、肽

结合、泛素蛋白连接酶结合等。KEGG 分析结果显示，涉及的信号通路有 NF-κB 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、cGMP-PKG 信号通路等。现有研究认为 NF-κB 是多条信号通路的重要下游蛋白，参与多条信号通路的激活，在免疫炎症、细胞凋亡中起着重要作用，减少 NF-κB 信号通路的磷酸化是缓解 RA 炎症的重要途径之一^[28-29]。研究发现，生姜提取物可减轻胶原诱导性关节炎大鼠关节肿胀、滑膜增生，下调胶原诱导性关节炎大鼠血清致炎因子^[30]，这可能与抑制 NF-κB 信号通路相关。此外，有研究发现 PI3K-Akt 信号通路与 RA 的发生发展具有重要的作用，有研究证实 RA 患者滑膜组织中 PI3K、Akt 呈高表达，且 PI3K-Akt 信号通路可能会导致滑膜成纤维细胞 (FLS) 的增殖，对 FLS 的过度迁移具有一定的影响^[31]。通过查阅文献，目前关于生姜在信号通路方面的研究较少，本文通过网络药理学分析得出多成分、多靶点及多条信号通路，或许这些可以为研究者们发现生姜治疗 RA 的作用机制有进一步的了解。

综上所述，本研究通过利用网络药理学的方法与技术，得到生姜 5 种活性成分及相关靶点 55 个，RA 疾病相关的靶点有 4836 个，其中生姜 - RA 交集靶点 26 个，对这 26 个靶点基因进行 PPI 预测发现生姜可能通过调节 PTGS2、JUN、CASP3 等靶点作用于 RA。通过对这些交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析，生姜可能通过调控 cGMP-PKG 信号通路、NF-κB 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等通路治疗 RA。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 菲尔斯坦 (美). 凯利风湿病学 [M]. 第 10 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020: 1133.
- [2] 石璐, 孙文燕. 基于网络药理学探讨芍药甘草汤治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(24): 6246-6257.
- [3] 王中华, 赵安兰, 程超, 等. 基于网络药理学与 GEO 芯片探究痹祺胶囊治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(1): 50-57.
- [4] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 156-160.
- [5] 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.
- [6] Finckh A. JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis [J]. Rev Med Suisse, 2019, 15(641): 1201.

- 528-532.
- [7] Min H K, Kim S, Lee J Y, *et al.* IL-18 binding protein suppresses IL-17-induced osteoclastogenesis and rectifies type 17 helper T cell/regulatory T cell imbalance in rheumatoid arthritis [J]. *Transl Med*, 2021, 19(1): 392.
- [8] Hairul-Islam M I, Saravanan S, Thirugnanasambantham K, *et al.* Swertiamarin, a natural steroid, prevent bone erosion by modulating RANKL/RANK/OPG signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 114-124.
- [9] Haraoui B. Assessment and management of rheumatoid arthritis [J]. *J Rheumatol Suppl*, 2009, 82: 2-10.
- [10] Yao X, Ma W, Huang Y, *et al.* The study on P-glycoprotein expression on peripheral lymphocytes of refractory rheumatoid arthritis patients [J]. *J Biomater Tiss Eng*, 2018, 8(6): 911-914.
- [11] Dalsasso R R, Valencia G A, Monteiro A R. Impact of drying and extractions processes on the recovery of gingerols and shogaols, the main bioactive compounds of ginger [J]. *Food Res Int*, 2022, 154: 111043.
- [12] Fouda A-M M, Berika M Y. Evaluation of the effect of hydroalcoholic extract of Zingiber officinale rhizomes in rat collagen-induced arthritis [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(3): 262-271.
- [13] Bischoff-Kont I, Primke T, Niebergall L S, *et al.* Ginger constituent 6-shogaol inhibits inflammation- and angiogenesis-related cell functions in primary human endothelial cells [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 25(13): 844767.
- [14] Shin J K, Park J H, Kim K S, *et al.* Antiulcer activity of steamed ginger extract against ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury in rats [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4663.
- [15] 马武开, 周静, 刘丽敏, 等. 姜酚胶丸治疗类风湿关节炎临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10): 60-61.
- [16] 刘焕, 陈庆平, 沈思瑶, 等. 类风湿关节炎患者胃粘膜损伤临床分析 [J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(11): 1479-1480.
- [17] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [18] Yin Y, Liu X, Liu J, *et al.* Beta-sitosterol and its derivatives repress lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute hepatic injury by inhibiting the oxidation and inflammation in mice [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(9): 1525-1533.
- [19] Qian K, Zheng X X, Wang C, *et al.* β -Sitosterol inhibits rheumatoid synovial angiogenesis through suppressing VEGF signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 28(12): 816477.
- [20] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述 [J]. 中国药业, 2019, 28(23): 96-98.
- [21] Gabay O, Sanchez C, Salvat C, *et al.* Stigmasterol: A phytosterol with potential anti-osteoarthritic properties [J]. *Osteoarthr Cart*, 2010, 18(1): 106-116.
- [22] Newsome G, American College of Rheumatology. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Updata [J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2002, 14(10): 432-437.
- [23] 姜林娣, 王汉洲, 赵凤娣, 等. RNAi 抑制类风湿关节炎成纤维细胞环氧化酶-2 合成及对炎症因子的影响 [J]. 中华风湿病学杂志, 2007, 11(5): 275-279.
- [24] 梁江, 马武开, 刘正奇, 等. 黑骨藤乙醇提取物影响人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及 COX-2、PGE-2 表达的研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 24-27.
- [25] 龚嫻, 李弘, 刘叶倩, 等. 复方七苜降压片对 TNF- α 诱导的与平滑肌细胞共培养的血管内皮细胞中炎症因子与 AP-1、MCP-1 蛋白表达的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 733-741.
- [26] 史珑, 王向华, 杨达胜. AP-1 与肿瘤、自身免疫性疾病、哮喘、肾脏疾病关系的研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(20): 93-96.
- [27] 杜若桑, 张晓辉, 柳依江, 等. 早期针刺对颅脑损伤大鼠神经功能和 Cleaved Caspases-3 的影响 [J]. 中国中医急症, 2021, 30(4): 608-611.
- [28] 董琳琳, 丰晨然, 赵一颖, 等. 基于 PPAR- γ /NF- κ B 信号通路探究芍甘附子汤对胶原诱导性关节炎大鼠的干预作用及作用机制 [J]. 中南药学, 2022, 20(1): 45-51.
- [29] Cao F, Huang C, Cheng J, *et al.* β -arrestin-2 alleviates rheumatoid arthritis injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B pathway in macrophages [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 38-47.
- [30] 姚血明, 马武开, 宁乔怡, 等. CIA 模型大鼠关节滑膜细胞 NF- κ B 信号表达及姜酚胶丸的调控作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1863-1865.
- [31] Wang D D, Jiang M Y, Wang W, *et al.* Paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate down-regulates CXCR4-G β γ -PI3K/Akt mediated migration in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis by inhibiting GRK2 translocation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 805-812.

[责任编辑 高源]