

基于网络药理学及分子对接探讨青风藤治疗痛风性关节炎的作用机制

杨熹予^{1,2}, 杨舒然^{1,3}, 张晋源¹, 马浩天¹, 王亦冰¹, 赵振宇^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301600

2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300000

3. 军事科学院军事医学研究院, 天津 300041

摘要: **目的** 基于网络药理学及分子对接技术探讨青风藤治疗痛风性关节炎的作用机制。**方法** 运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP), 获取青风藤的活性成分, 并通过 SwissTarget Prediction 数据库预测其靶点。使用 GeneCards、OMIM、DisGenet、TTD 数据库获取与痛风性关节炎相关的靶点, 通过维恩图找到两者的共同靶点, 并将其输入 STRING 平台和 Cytoscape 3.9.1 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络图。利用 DAVID 数据库对共同靶点进行基因本体 (GO) 生物学富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。借助 AutoDockTools 分子对接和可视化处理。**结果** 获得青风藤 6 种有效活性成分, 药物与疾病靶点交集后获得 84 个关键靶点, PPI 显示核心靶点有前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 G (PPARG)、转录因子 AP-1 (JUN)、Toll 样受体 4 (TLR4)、一氧化氮合酶 2 (NOS2) 等。KEGG 通路分析, 可能涉及了癌症通路、肿瘤坏死因子 (TNF)、Th17 细胞分化、核因子 κ B (NF- κ B) 通路、脂质和动脉粥样硬化通路等。分子对接结果显示, 青风藤的主要活性成分青藤碱、 β -谷甾醇、拉兹马宁碱、乌心石环氧内脂、千金藤啶碱与关键蛋白 PPARG、NOS2、PTGS2、TLR4 表现出良好的结合能力。**结论** 青风藤具有多成分、多靶点特性, 通过多途径来缓解炎症反应, 对治疗痛风性关节炎的发作具有潜在的疗效。

关键词: 青风藤; 痛风性关节炎; 网络药理学; 分子对接; 青藤碱; β -谷甾醇; 拉兹马宁碱

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)05-1155-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.009

Mechanism of *Sinomenii Caulis* in treatment of gout arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YANG Xiyu^{1,2}, YANG Shuran^{1,3}, ZHANG Jinyuan¹, MA Haotian¹, WANG Yibing¹, ZHAO Zhenyu²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

2. Tianjin Medical University Zhu Xianyi Memorial Hospital, Tianjin 300000, China

3. Military Medical Sciences Academy, Tianjin 300041, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Sinomenii Caulis* in treating gouty arthritis based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** To obtain the effective active ingredients of *Sinomenii Caulis* and predict their targets through the TCMSP and SwissTarget Prediction database. Gouty arthritis related targets were obtained from GeneCards, OMIM, DisGenet, and TTD databases. The intersection targets of both sets were identified using a Venn diagram, and these were input into the STRING platform and Cytoscape 3.9.1 to construct a PPI network. The common targets were subjected to GO biological enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis using the DAVID database. Molecular docking and visualization processing were performed using AutoDockTools. **Results** Six effective active ingredients of *Sinomenii Caulis* were obtained. After the intersection of drug and disease targets, 84 key targets were identified. The PPI network revealed core targets including PTGS2, PPARG, JUN, TLR4, NOS2, etc. KEGG pathway analysis suggested involvement in cancer pathways, TNF signaling, Th17 cell differentiation, NF- κ B pathway, lipid metabolism, and atherosclerosis pathways, among others. Molecular docking results demonstrated favorable binding

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-032A)

作者简介: 杨熹予, 女, 硕士研究生, 研究方向为痛风反复发作的防治研究。E-mail: yangxiyu234@163.com

*通信作者: 赵振宇, 博士, 主任药师。E-mail: zhaozhenyu0858@163.com

capabilities of *Sinomenii Caulis* main active components sinomenine, β -sitosterol, 16-epi-isositsirikine, michelenolide, stepholidine with key proteins PPARG, NOS2, PTGS2, and TLR4. **Conclusion** *Sinomenii Caulis* exhibits a multi-component, multi-target characteristic, alleviating inflammation through multiple pathways, indicating potential efficacy in treating acute attacks of gouty arthritis.

Key words: *Sinomenii Caulis*; gouty arthritis; network pharmacology; molecular docking; sinomenine, β -sitosterol, 16-epi-isositsirikine

目前, 痛风已成为一种高发的代谢性疾病, 在我国位居第 4 位^[1]。据 2017 年数据显示, 我国高尿酸血症患病率高达 13.3%, 其中痛风患者数量超过 1.2 亿^[2]。Zhu 等^[3]对 1990—2019 年的痛风患病率趋势进行了调查, 结果显示中国有 1 620 万名痛风患者。痛风通常经历 4 个阶段, 从无症状的高尿酸血症, 到痛风急性发作, 间歇期, 最终进入慢性期^[4]。急性期的痛风发作迅猛, 伴有难以忍受的疼痛, 这与炎症密切相关, 主要是因为尿酸晶体在关节和周围组织中沉积, 引发免疫细胞的聚集, 释放白细胞介素 (IL) -1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎症介质^[5]。最终症状包括疼痛、红肿、发热等典型的炎症表现, 特别是第一跖趾关节容易受累。痛风急性关节炎的发作给患者带来了心理和身体上的痛苦。有相关的治疗指南建议以减轻关节症状为治疗急性痛风发作的目标, 常用药物包括秋水仙碱、非甾体抗炎药和皮质类固醇, 它们可以减少关节渗液、具有抗炎和抗损害作用^[4]。这些药物起效迅速, 但停药后容易复发, 且大量长期使用可能导致胃肠道不适和肝肾毒性^[6-8]。

青风藤来源于防己科植物青藤和毛青藤的干燥藤茎^[9], 具有镇痛、抗炎和祛风湿的功效, 常用于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病。Jia 等^[10]进行了 1 项随机对照实验, 比较了青风藤和秋水仙碱在预防痛风发作方面的疗效, 结果显示青藤碱的疗效可能比秋水仙碱和非甾体抗炎药更理想。本研究采用网络药理学和分子对接技术, 旨在预测青风藤治疗痛风急性关节炎的活性成分、关键靶点以及作用机制。

1 材料与方法

1.1 青风藤活性成分的筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMS) 筛选青风藤的活性成分^[11-12]。在 TCMS 的搜索框中输入关键词“青风藤”, 检索青风藤的有效成分数据。以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性系数 (DL) ≥ 0.18 为检索条件搜索筛选成分, 获得青风藤的有效成分^[13]。将所有成分通过 Pub Chem^[14]数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

获得 Smiles 号分别导入 SwissTargetPrediction^[15] (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库, 物种限定人为 “homo sapiens”, “Probability ≥ 0.1 ”, 预测成分的靶点。

1.2 疾病关键成分靶点筛选

以 “gout” “gout arthritis” “hyperuricemia” 为关键词, 分别输入到 GeneCards^[16] (<https://www.genecards.org>)、OMIM^[17] (<https://www.omim.org>)、DisGenet^[18] (<https://www.disgenet.org/>) 和 TTD^[19] (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 等数据库中分别与痛风相关的基因靶点, 其中 GeneCard 的 Relevance score 设置 ≥ 1 为检索条件。然后, 通过 Excel 软件进行上述数据库的疾病靶点汇总, 删除重复基因构建痛风靶点数据库。最后通过 Venny 2.1.0 网站获得中药与疾病交集的关键靶点。

1.3 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络图

将青风藤与痛风交集靶点输入到 STRING^[20] (<http://string-db.org/>) 数据库中的 “multiple proteins” 模块, 并设置交互作用最小值为 0.4, 将物种设置为人类 (Homo sapiens), 得到 PPI 网络 TSV 文件, 将 TSV 文件导入 Cytoscape^[21] 软件 (版本 3.9.1), 利用 CytoHubba 插件分析, 获得关键靶点的 PPI 网络。

1.4 基因功能与通路富集分析

将青风藤与痛风交集靶点输入到 DAVID^[22] (<http://david.ncifcrf.gov/>), 将物种设置为人类 (Homo sapiens), 进行关键靶点的基因本体 (GO) 生物学富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。以 $P < 0.01$ 为筛选标准, 分别纳入 GO 分析中生物过程 (BP)、细胞成分 (CC)、分子功能 (MF) 的前 10 位和 KEGG 通路分析中前 20 位的项目做下一步分析。

1.5 用 Cytoscape 绘制 “药物 - 成分 - 靶点 - 通路” 网络图

将 1.1 项获得的有效成分与 1.4 项下最显著的通路映射到所得的交集靶点, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建 “药物 - 成分 - 靶点 - 通路” 网络图, 再次分析交集靶点并展示活性成分与交集靶点、通路之间的交互作用关系。

1.6 活性成分与关键靶点的分子对接

选择 PPI 网络图中 degree 值排名前的核心靶点作为受体，活性成分作为配体，两两对应进行分子对接的相关验证。首先，在 PubChem 数据库中下载青风藤 6 个活性成分 3D 结构的 SDF 格式，使用 Openbabel 软件将化合物的 SDF 格式转化为 PDB 格式，导入 Autodock Tools 软件中加氢后导出为 pdbqt 文件。在 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库中下载核心靶点蛋白文件，使用 Pymol 软件去除水分子与配体，使用 AutoDock Tools 软件进行加氢后导出 pdbqt 文件。最后，将所得到的配体小分子和受体大分子一起导入 Autodock Tools 软件中，计算得到相应的结合能数据。使用 Pymol 软件绘制青风藤关键活性成分与核心靶点蛋白之间的模式图，并将关键活性成分与各自所得最高的核心靶点分子对接进行可视化。

2 结果

2.1 青风藤活性成分与靶点收集

在 TCMSP 数据库中，搜索青风藤，以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为筛选条件获得 6 个有效活性成分，见表 1，分别为青藤碱、 β -谷甾醇、拉兹马宁碱、乌心石环氧内脂、千金藤啶碱，经 SwissTarget Prediction 数据库预测，合并去重，最终预测得到 268 个青风藤的成分靶点。

表 1 青风藤的活性成分

Table 1 Active compounds of *Sinomenii Caulis*

MOL ID	有效成分	OB/%	DL
MOL000625	青藤碱	46.09	0.53
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000621	拉兹马宁碱	49.52	0.59
MOL000627	千金藤啶碱	33.11	0.54
MOL000622	广玉兰内脂	63.71	0.19
MOL000623	乌心石环氧内脂	47.54	0.25

2.2 痛风性关节炎相关的靶基因

利用 GeneCards、OMIM、Disgenet 和 TTD 数据库筛选痛风性关节炎相关的靶基因，并删除重复项目，共获得 1168 个靶基因。将 1168 个疾病靶点与青风藤活性成分的 268 个作用靶点取交集后获得 84 个关键靶点，见图 1。

2.3 青风藤与痛风靶点 PPI 网络图

将 84 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析，构建共同靶点的 PPI 网络，去掉游离的靶点，置信度设置为 0.4，PPI 网络图包含 83 个节

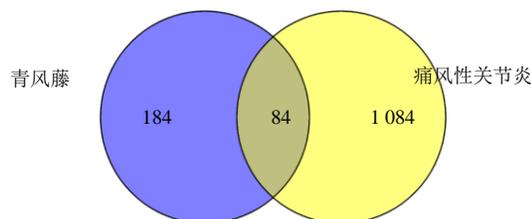


图 1 青风藤和痛风性关节炎共有靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of common targets analysis of *Sinomenii Caulis* and gouty arthritis

点，483 条边。导入 Cytoscape 3.9.1 根据 CytoNCA 选择介度中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、度中心性 (degree)，依据 degree 值越大，颜色越深，圈越大，见图 2A。在利用插件 Huabba 得到前 10 个核心靶点。分别为过氧化物酶体增殖物活化受体 G (PPARG)、转录因子 AP-1 (JUN)、半胱天冬酶 3 (CASP3)、前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、Toll 样受体 (TLR4)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、诱导型一氧化氮合酶 (NOS2)，结果表明这些核心靶点被认为青风藤治疗痛风的核心靶基因，见图 2B。

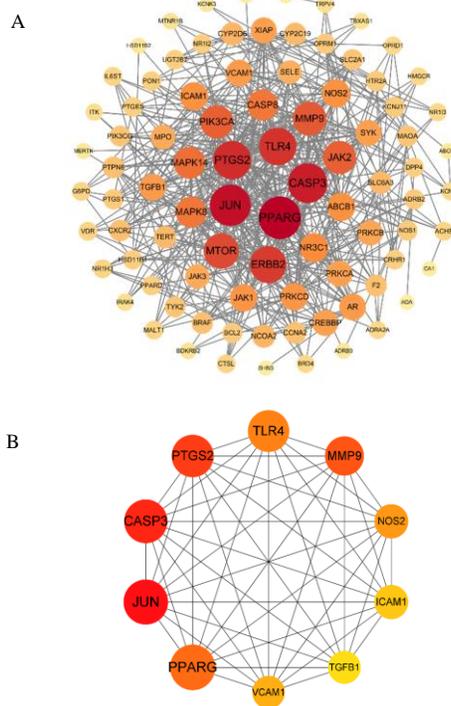


图 2 青风藤治疗痛风性关节炎的核心靶点图 (A) 和 PPI 网络前 10 位核心靶点图 (B)

Fig. 2 Core target map (A) and top 10 core target map (B) of the PPI network in treatment of gouty arthritis by *Sinomenii Caulis*

2.4 GO 和 KEGG 通路富集分析

运用 DAVID 在线数据库,对共同靶点进行 GO 功能富集分析,得到 146 条 BP 条目、28 条 CC 条目和 36 条 MF 条目,按 P 值进行由小到大排序,取排名前 10 位的条目进行作图,见图 3。结果显示,BP 主要包括对脂多糖的反应,蛋白磷酸化、细胞对缺氧的反应等;CC 涉及膜筏、细胞膜、受体复合物、胞液等;MF 主要体现蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、蛋白酪氨酸激酶活性等。KEGG 通路分析得到 101 条信号通路,以 P 值大小为筛选标准,取排名前 20 位的信号通路,运用微生信在线绘气泡图,见图 4。该通路主要涉及癌症、乙型肝炎、晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE)、脂质与动脉粥样硬化、TNF 信号通路、核因子-κB (NF-κB) 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等相关通路。

酶活性、RNA 聚合酶 II 转录因子活性、蛋白酪氨酸激酶活性等。KEGG 通路分析得到 101 条信号通路,以 P 值大小为筛选标准,取排名前 20 位的信号通路,运用微生信在线绘气泡图,见图 4。该通路主要涉及癌症、乙型肝炎、晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE)、脂质与动脉粥样硬化、TNF 信号通路、核因子-κB (NF-κB) 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化等相关通路。

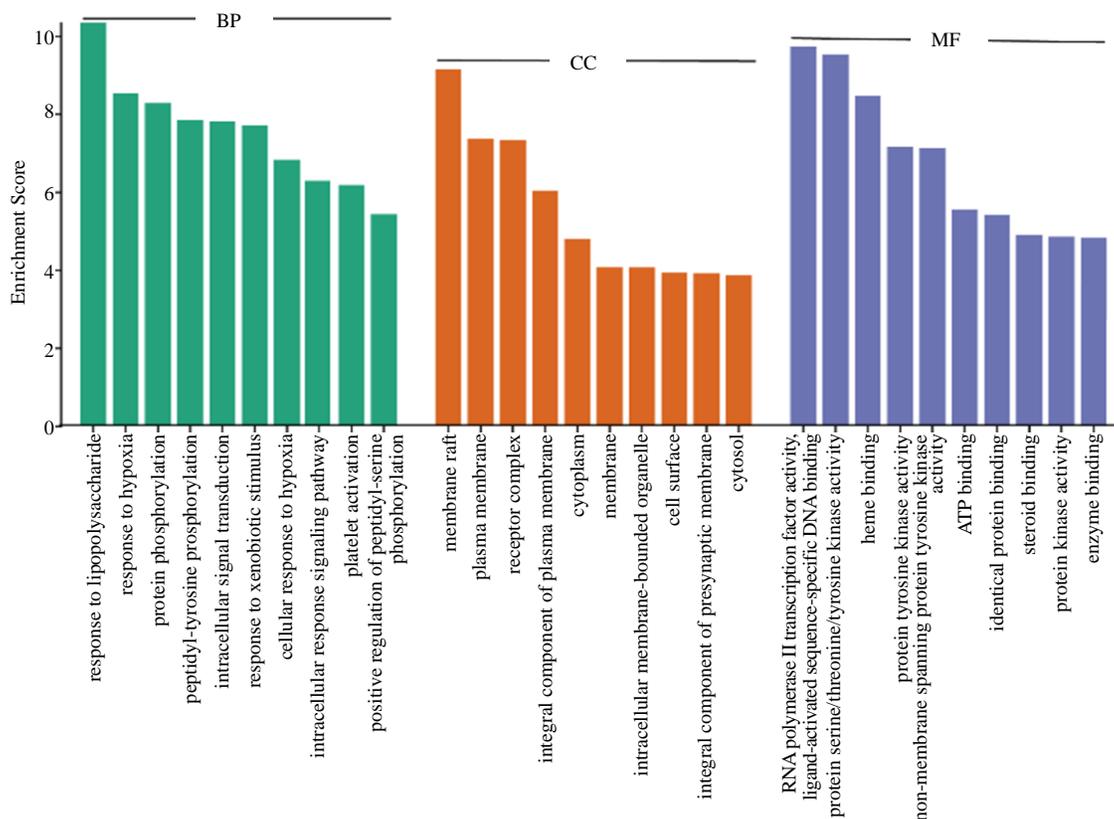


图 3 青风藤治疗痛风性关节炎的潜在靶点 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO Function enrichment analysis of potential targets of *Sinomenii Caulis* in treatment of gouty arthritis

2.5 “青风藤 - 活性成分 - 通路 - 靶点”网络构建

以 1.1 项获得的 6 个有效成分与 1.4 项下最显著的前 20 条通路映射到所得的交集靶点,建立“青风藤 - 活性成分 - 通路 - 靶点”的网络 Excel,并导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“青风藤 - 活性成分 - 通路 - 靶点”网络图,见图 5。结果表明,PPARG、JUN、CASP3、PTGS2、TLR4、MMP9、NOS2 为该网络的核心靶点,与 2.3 项下前 10 个核心靶点的结果大部分重叠,该网络展示了青风藤通过多组分、多靶点、多通路治疗痛风性关节炎发作。

2.6 分子对接

选取青风藤 6 个有效成分青藤碱、β-谷甾醇、

拉兹马宁碱、乌心石环氧内脂、千金藤啶碱与 PPI 网络分析所得 7 个靶点 PPARG、JUN、CASP3、PTGS2、TLR4、MMP9、NOS2 进行分子对接并计算其结合能,见表 2。研究表明,有效成分(配体)与交集靶点(受体)结合能越小,构像就越稳定,当两者的结合能力 < -4.25 kcal/mol (1 cal=4.2 J) 时,表明有一定的结合能力;结合能 < -5 kcal/mol,有较好结合能力,而结合能 < -7 kcal/mol 时,有强力的结合能力^[23-24]。青风藤与痛风性关节炎疾病的分子对接中,结合能力最小的为 -8.3 kcal/mol,最大的为 -4.7 kcal/mol,说明二者结合活性较好,本研究选取结合能力最小的 6 对进行可视化对接,见图 6。

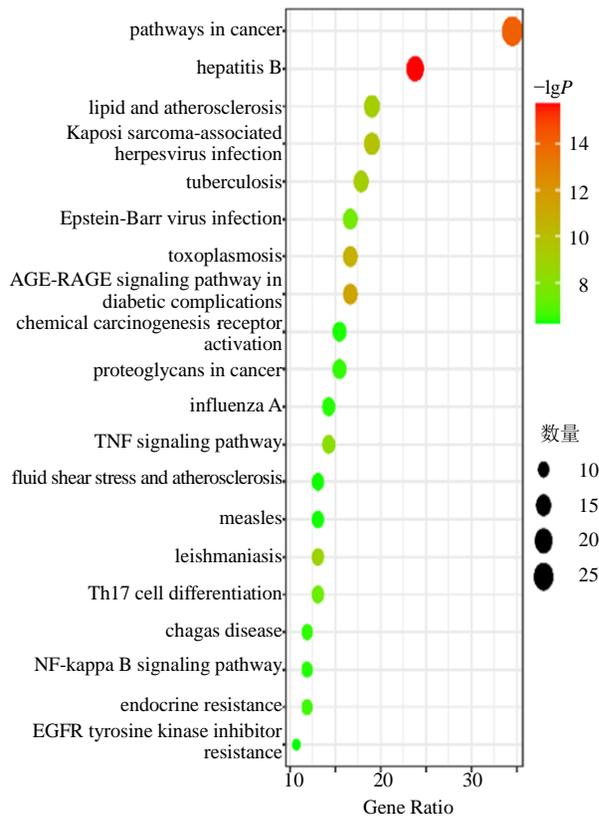


图 4 青风藤治疗痛风性关节炎核心靶点 KEGG 富集分析
Fig. 4 KEGG enrichment analysis of core targets of *Sinomenii Caulis* in treatment of gouty arthritis

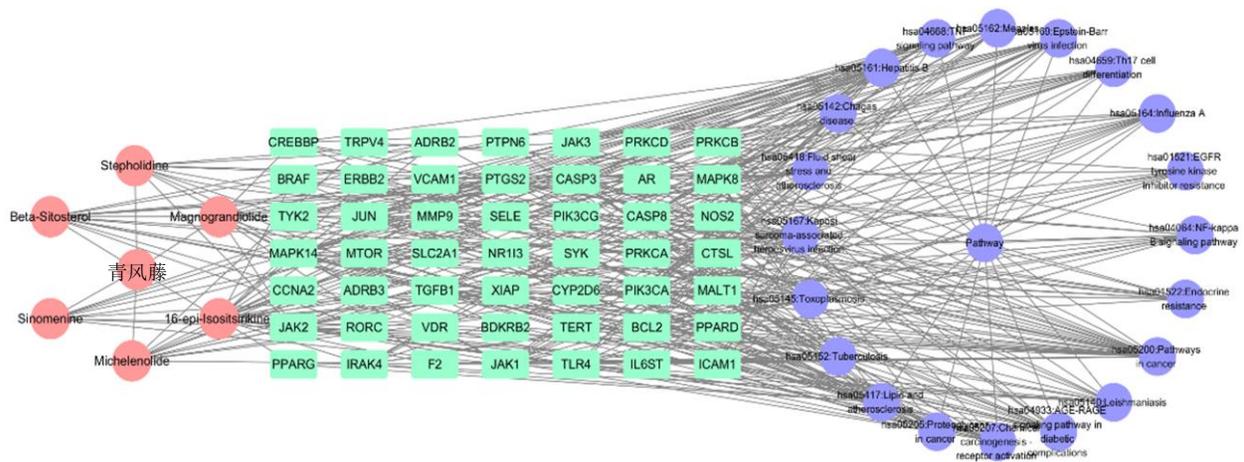


图 5 “青风藤 - 活性成分 - 通路 - 靶点” 网络图

Fig. 5 Network diagram of “*Sinomenii Caulis* - active ingredients - pathway - common targets”

NOS2、*JUN* 等。van Durme 等^[30]的研究表明 *PTGS2* 在痛风中呈现显著上调，*PTGS2* 参与合成前列腺素，促进炎症反应和疼痛感觉。在痛风性关节炎患者中，*MSU* 晶体会诱导炎症细胞产生 *NOS2*，*NOS2* 会催化一氧化氮 (NO) 的产生，导致关节组织的损

3 讨论

本研究采用网络药理学方法对青风藤活性成分、作用靶点、相关信号通路及其治疗痛风发作作用机制等进行探讨，并对其活性成分与相关核心靶点进行分子对接，根据 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 及符合类药性五原则筛选，共筛选出 6 种活性化合物和 84 个潜在青风藤治疗痛风发作的疾病靶点。通过“活性成分 - 靶点”网络分析发现青藤碱、 β -谷甾醇主要的化合物可能是青风藤治疗痛风性关节炎的关键作用。

研究表明，青风藤主要由生物碱、三萜类化合物和挥发油组成。其中青藤碱是主要活性成分^[25]。肖敬等^[26-27]研究发现，青藤碱可以有效降低大鼠滑膜悬液中 *IL-6* 水平、*IL-6 mRNA* 表达以及关节液中的白细胞和中性粒细胞水平，从而抑制炎症细胞因子的恶性循环，对痛风性关节炎起到治疗作用。此外，曹沛莹等^[28]研究发现青风藤总生物碱能够降低痛风模型大鼠血清中尿酸水平，抑制炎症因子的生成，对肝肾功能具有保护作用。de Souza 等^[29]在实验中发现 β -谷甾醇能够显著减轻由单钠尿酸晶体引起的关节肿胀。说明 β -谷甾醇具有抗炎作用，且有助于缓解痛风性关节炎的症状。

本研究通过核心 PPI 图确定了多个与痛风炎症密切相关的靶点基因，包括 *PPARG*、*PTGS2*、*TLR4*、

伤，*NOS2* 还可以通过诱导炎症细胞产生其他促炎因子，如 *IL-1 β* 和 *TNF- α* ，进一步加剧炎症反应^[31]。*TLR4* 在 *MSU* 中也有重要作用，*MSU* 可以直接与细胞膜上的 *TLR4* 结合，激活 *NF- κ B* 通路这条主要的炎症反应通路，进而促进炎症因子的产生^[32]。磷

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/(kcal mol ⁻¹)						
	CASP3	JUN	MMP9	NOS2	PPARG	PTGS2	TLR4
β-谷甾醇	-7.6	-5.7	-7.3	-7.7	-7.9	-7.1	-8.1
拉兹马宁碱	-6.3	-4.7	-5.9	-6.8	-8.0	-7.5	-5.7
广玉兰内脂	-7.0	-5.3	-7.0	-8.2	-8.3	-6.9	-6.2
乌心石环氧内脂	-7.3	-5.6	-6.7	-8.0	-7.6	-7.0	-6.3
青藤碱	-7.1	-4.9	-6.1	-8.0	-6.5	-6.4	-6.0
千金藤啶碱	-6.9	-5.5	-7.0	-7.7	-8.0	-7.2	-6.9

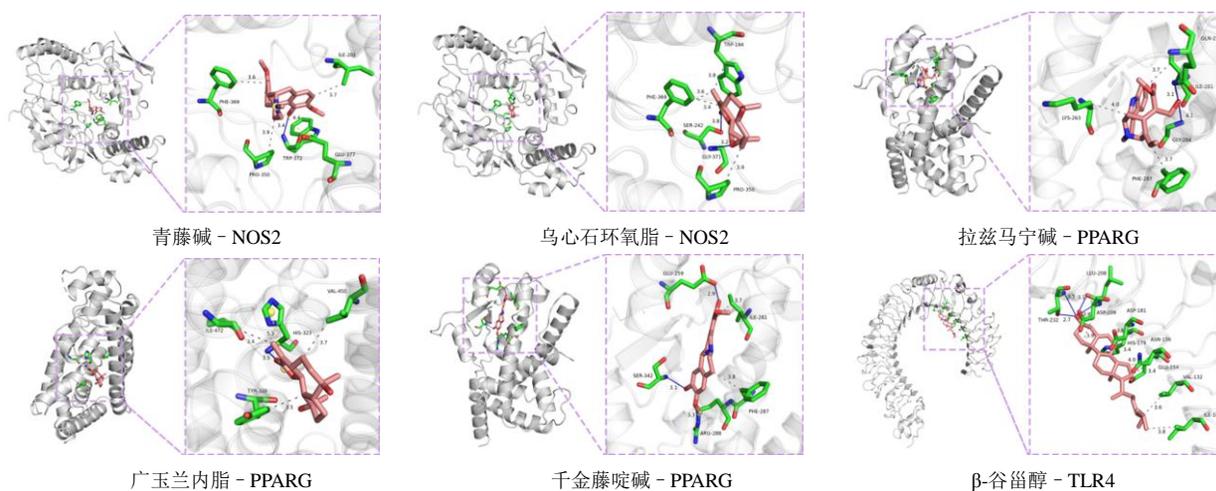


图 6 青风藤关键化合物和核心靶蛋白分子对接可视化图

Fig. 6 Visualization of molecular docking between key compounds and core target proteins

酸化的 JUN 与其他 AP-1 成员（如 FOS）形成二聚体，调节转录活性，从而影响炎症和代谢基因的表达，通过抑制 JNK 的活化，可以减轻痛风炎症的程度^[33]。上述靶点基因均以不同机制参与炎症发生过程，青风藤总生物碱和 β-谷甾醇可以降低尿酸水平，从而减少炎症反应，这可能是青风藤在治疗痛风性关节炎过程中的作用靶点之一。而分子对接显示 NOS2、PPARG、TLR4 与有效成分的结合能力均 < -8 kcal/mol，这意味着这些有效成分与目标靶点的相互作用非常强烈，可以形成稳定且有效的复合物。这种结合能力不仅反映了青风藤的有效成分与目标靶点之间的亲和力，也预示了它们在体内可能产生的药效。

GO 分析结果显示，相关靶点主要影响细胞膜上的受体信号转导，进而调节细胞的 CC，具有调节蛋白磷酸化、基因转录等的 MF 和主要对抗炎症、免疫调节以及抗缺氧等 BP 是青风藤的治疗作用。在 KEGG 通路分析过程中，本研究发现脂质与动脉

粥样硬化、TNF 信号通路显示出最为显著的富集现象，而晚期糖基化终末产物及其受体（AGE-RAGE）、NF-κB 信号通路也较为突出，这些通路在痛风性关节炎的发病及发展中起着关键作用。据 Uyanik^[34]等的研究发现，痛风关节炎患者的动脉粥样硬化发生率较高。这一现象与组织因子途径抑制剂（TFPI）水平较高和凝血酶 B（TAFI）水平较低有关。TFPI 的升高可能与内皮损伤和早期动脉粥样硬化有关，而 TAFI 的降低可能与其具有抗炎作用和防止无症状高尿酸血症（AHU）进展为痛风性关节炎的能力有关。研究表明 TNF-α 能够诱导血管内皮细胞表达黏附分子，刺激单核-巨噬细胞分泌 IL-1 和 IL-6，并招募白细胞至炎症部位引起痛风炎症发作^[35]。而青风藤可以减少 TNF-α、IL-6 的炎症因子的表达^[36]。潘显阳等^[37]的研究显示，痛风性关节炎患者急性炎症与 TLR4/NF-κB 及 IL-1β 信号通路激活相关，促进炎症反应的发生。总之，这些基因蛋白和通路都可以增加炎症细胞的浸润和活化，从

而导致炎症反应的加剧。

经过网络药理学分析,青风藤的有效成分如青藤碱和 β -谷甾醇,与共同的靶点PTGS2、PPARG、NOS2、JUN等相互结合,参与了免疫和炎症相关信号通路以及多个生物细胞过程的调控。这些结果表明,青风藤治疗痛风性关节炎的机制是多种成分、多靶点、多通路协同作用的结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱小霞. 浅谈痛风及高尿酸血症治疗热点问题 [J]. 内科理论与实践, 2022, 17(3): 198-201.
- [2] Multidisciplinary Expert Task Force on Hyperuricemia and Related Diseases. Chinese multidisciplinary expert consensus on the diagnosis and treatment of hyperuricemia and related diseases [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(20): 2473-2488.
- [3] Zhu B W, Wang Y M, Zhou W R, et al. Trend dynamics of gout prevalence among the Chinese population, 1990-2019: A joinpoint and age-period-cohort analysis [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1008598.
- [4] 姜泉, 韩曼, 唐晓颀, 等. 痛风和高尿酸血症结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.
- [5] 孟志成, 乔卫平, 赵阳, 等. 免疫细胞及相关细胞因子在骨关节炎发病及治疗中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(2): 280-287.
- [6] 李怀亮, 林石明. 急性痛风性关节炎治疗的研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(1): 176-178.
- [7] 宋金萍, 王涛, 陈雪梅, 等. 秋水仙碱肝损伤机制探讨 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(7): 1019-1023.
- [8] 李树冬, 谢芳, 刘永利, 等. 口服中成药治疗痛风性关节炎的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3980-3993.
- [9] 杨华, 熊兴耀, 仇萍. 中药青风藤种质资源研究进展 [J]. 生物技术世界, 2015(8): 26-27.
- [10] Jia E, Hu S S, Geng H L, et al. Zhengqing fengtongning sustained-release tablets prevents gout flares in the process of ULT: A randomized, positive control, double-blind, double-simulation, multicenter trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(18): e29199.
- [11] Ru J L, Li P, Wang J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [12] 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.
- [13] 姚慧, 孙涛, 徐君南. 基于数据挖掘及网络药理学探讨乳香-没药治疗乳腺癌的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(12): 2107-2118.
- [14] Kim S, Chen J, Cheng T J, et al. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.
- [15] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [16] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. *Database (Oxford)*, 2010, 2010: baq020.
- [17] Hamosh A, Scott A F, Amberger J S, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514-D517.
- [18] Piñero J, Bravo À, Queralt-Rosinach N, et al. DisGeNET: A comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D833-D839.
- [19] Chen X, Ji Z L, Chen Y Z. TTD: Therapeutic target database [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 412-415.
- [20] Szklarczyk D, Gable A L, Nastou K C, et al. The STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [21] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [22] Jr G D, Sherman B T, Hosack D A, et al. DAVID: Database for annotation, visualization, and integrated discovery [J]. *Genome Biol*, 2003, 4(5): P3.
- [23] 卢旭, 李玲, 张宁. 基于网络药理学和分子对接探讨苗药土大黄防治功能性子宫出血的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(7): 1597-1605.
- [24] 王伸盛, 张新中, 张岱男, 等. 基于网络药理学、分子对接技术及实验验证探讨新橙皮苷治疗创伤性脑损伤作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(4): 857-866.
- [25] 刘激激, 朱尧, 汪悦. 青风藤生物碱的活性成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1765-1769.
- [26] 肖敬, 冯双燕, 李昆英, 等. 青藤碱对痛风性关节炎大鼠模型滑膜组织白细胞介素-6影响实验研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12): 44-47.
- [27] 陈舒茵, 梁国成, 秦辛. 青风藤的化学成分与药理研究现状 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(3): 207-212.
- [28] 曹沛莹, 陈维佳, 宗颖, 等. 青风藤总生物碱提取工艺及抗痛风作用 [J]. 吉林农业大学学报, 2024, 46(2):

- 280-289.
- [29] de Souza M R, de Paula C A, Pereira de Resende M L, *et al.* Pharmacological basis for use of *Lychnophora trichocarpha* in gouty arthritis: Anti-hyperuricemic and anti-inflammatory effects of its extract, fraction and constituents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 845-850.
- [30] van Durme C M, Wechalekar M D, Landewé R B, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12): CD010120.
- [31] Peng Y J, Lee C H, Wang C C, *et al.* Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(4): 765-774.
- [32] Park B S, Lee J O. Recognition of lipopolysaccharide pattern by TLR4 complexes [J]. *Exp Mol Med*, 2013, 45(12): e66.
- [33] Cobo I, Cheng A, Murillo-Saich J, *et al.* Monosodium urate crystals regulate a unique JNK-dependent macrophage metabolic and inflammatory response [J]. *Cell Rep*, 2022, 38(10): 110489.
- [34] Uyanik M S, Pamuk G E, Pamuk O N, *et al.* Tissue factor pathway inhibitor and thrombin-activatable carboxypeptidase B for prediction of early atherosclerosis in gouty arthritis [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 526-530.
- [35] 李敏, 蒋兴亮. 痛风与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1133-1135.
- [36] Li J M, Yao Y D, Luo J F, *et al.* Pharmacological mechanisms of sinomenine in anti-inflammatory immunity and osteoprotection in rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155114.
- [37] 潘显阳, 陶金辉, 李向培. 痛风性关节炎发病的炎性机制研究进展 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1167-1171.

[责任编辑 高源]