

基于网络药理学及分子对接探讨雷公藤治疗白塞病作用机制

赵国明, 王兴业*

天津市津南医院, 天津 300000

摘要: **目的** 通过网络药理学方法及分子对接探讨雷公藤有效成分治疗白塞病作用机制。**方法** 应用中药系统药理学分析平台 (TCMSP) 获取雷公藤活性成分; 利用 PubChem 和 SwissTargetPrediction 数据库将活性成分转化为基因名; 通过 Disgenet、GeneCards 数据库获取白塞病的疾病靶点; 利用 Venny 2.1 软件绘制雷公藤主要成分基因与白塞病基因的共同靶点韦恩图; 应用 Cytoscape3.2.1 软件构建“雷公藤-主要成分-白塞病”交集基因网络图; 利用 STRING 数据库对其作用靶点构建蛋白相互作用 (PPI) 网络分析; 通过 DAVID 数据库和微生信软件进行基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 筛选出潜在通路并分析其作用机制, 并利用分子对接技术验证。**结果** 从雷公藤中共获得 59 个生物活性成分, 对应的作用靶点 561 个; 白塞病疾病基因 984 个; 通过筛选雷公藤作用于白塞病的共同靶点, 得到 73 个交集基因; 其核心靶点为肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3); 核心通路为脂质和动脉粥样硬化信号通路、乙型肝炎信号通路、Th17 细胞分化信号通路、癌症信号通路、人巨细胞病毒感染信号通路等。分子对接技术显示, 去甲黑萆酮酯与 TNF、Akt1 靶蛋白的结合能力较强, 雷公藤三萜酸 A 与 Akt1 靶蛋白的结合能力较强。**结论** 雷公藤通过多靶点、多途径发挥其整体调节效应而治疗白塞病。

关键词: 雷公藤; 白塞病; 网络药理学; 去甲黑萆酮酯; 雷公藤三萜酸 A

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1436-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.009

Mechanism of *Tripterygium wilfordii* in treatment of Behcet disease based on network pharmacology and molecular docking

ZHAO Guoming, WANG Xingye

Tianjin Jinnan Hospital, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of active components of *T. wilfordii* in treatment of Behcet disease by network pharmacology. **Methods** The active components of *T. wilfordii* were obtained by TCMSP. The main components of *T. wilfordii* were transformed into the gene names by using PubChem and SwissTargetPrediction database. The targets of Behcet disease were obtained from Disgenet and GeneCards database. Venny 2.1 software was used to map the common target of the genes of the main components of *T. wilfordii* and Behcet disease. Cytoscape3.2.1 software was used to construct the intersection gene network diagram of “*T. wilfordii*-main component-Behcet disease”. The protein interaction network analysis (PPI) of the target was constructed by using STRING database. GO analysis and KEGG pathway enrichment analysis were conducted through DAVID database and Weisheng software to screen out potential pathways and analyze their mechanism of action. The molecular docking was used for validation. **Results** A total of 59 bioactive components were obtained from *T. wilfordii*, corresponding to 561 targets. 984 genes of Behcet disease. By screening the common targets of *T. wilfordii* on Behcet disease, 73 intersection genes were obtained. Its core targets may be TNF, Akt1, MMP9, and STAT3. The core pathways may be lipid and atherosclerosis signaling pathway, hepatitis B signaling pathway, Th17 cell differentiation signaling pathway, cancer signaling pathway, human cytomegalovirus infection signaling pathway, etc. Molecular docking shows that demethylregelin have good binding conformations with the core target of TNF and Akt1, triptotriterpenic acid A have good binding conformations with the core target of Akt1. **Conclusion** *T. wilfordii* can exert its global regulatory effect in treatment of Behcet disease through multi target and multi pathway.

Key words: *T. wilfordii*; Behcet disease; network pharmacology; demethylregelin; triptotriterpenic acid A

收稿日期: 2024-01-11

作者简介: 赵国明, 副主任药师。E-mail: aigeziweiran@126.com

*通信作者: 王兴业, 药师, 研究方向为中药药理学。E-mail: wangxingye420@163.com

白塞病是一种自身免疫性疾病,属于一种病因不明的多系统受累的血管炎症性疾病,以复发性口腔溃疡为最常见首发症状,逐渐伴发结节性红斑、外阴溃疡等皮肤黏膜病变为基本临床特征,可能选择性发生胃肠道溃疡、主动脉瓣反流、免疫性眼炎、静脉血栓栓塞症、关节炎、动脉瘤、动脉狭窄、神经系统损害或血细胞减少症等 1~2 个寡器官损害的变异性血管炎。1937 年土耳其皮肤科医生 Hulusi Behcet 将其描述为“口-生殖器三联征”^[1]。国内外有研究表明,机体免疫功能异常在其发病中具有一定作用,属于一种自身免疫性疾病,其中细胞因子作为免疫反应的调节因子和炎性介质参与了白塞病的发病,提示雷公藤多苷可能是通过降低白塞病患者血清白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及 γ 干扰素(IFN- γ)水平起到抗炎、抑制免疫的作用^[2];还有研究显示,雷公藤多苷能够下调急性期白塞病患者血浆一氧化氮(NO)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)和可溶性血管内皮细胞黏附分子-1(sVCAM-1)水平,抑制血管内皮细胞(VEGF)mRNA 表达及 VEGF 生成与分泌,有效促进内皮细胞生成,减少内皮细胞之间的黏附等作用,从而改善血管内皮细胞功能,缓解临床症状^[3]。

雷公藤又名黄藤根、南蛇藤、黄藤木、黄腊藤、菜虫药、红药、水莽草,始载于《神农本草经》中的一种传统中药。其来源于卫矛科植物雷公藤的干燥根,具有祛风除湿、活血通经、消肿止痛、解毒杀虫的功效,临床常用于风湿顽痹、麻风顽痹、湿疹、皮疹、疔疮肿毒等。现代药理研究证实雷公藤具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等药理活性^[4-7]。然而,雷公藤成分复杂,含有多种生物碱、萜类、苷类成分,研究表明,雷公藤对白塞病有治疗作用^[8],但其作用机制尚不明确。本研究采用网络药理学方法^[9],构建了“雷公藤-白塞病-靶点”交集网络,揭示其潜在信号通路及其作用机制,为雷公藤治疗白塞病的基础实验研究及临床研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 雷公藤主要成分筛选

通过检索中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)对雷公藤有效成分进行筛选,检索条件选择“herb name”,筛选条件设为口服利用度(OB) $\geq 30\%$,药物类药性(DL) ≥ 0.18 。并通过文献报道^[10-13]筛选雷公藤中药的专属

性成分和入血成分。

1.2 雷公藤主要成分基因获取

将雷公藤活性成分导入 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>),获取 SMILE name,通过 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)获取单个主要成分的基因名,筛选条件设为 probability > 0 。

1.3 白塞病作用靶点筛选

设置疾病检索词“Behcet”,通过 Disgenet 数据库(<https://www.disgenet.org/browser/0/1/0/C0917801/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)进行检索,其中 Disgenet 的 score 越大,疾病的相关性越大;将 GeneCards 相关值 < 0.52 的靶点删除,将 2 个数据库的基因合并再去重,得到 2 个数据库的疾病基因。

1.4 白塞病相关的药物活性成分靶点

应用 Venny 2.1 在线工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),将雷公藤主要成分基因与白塞病基因取交集基因。

1.5 “雷公藤-主要成分-白塞病”交集基因网络图

使用 Cytoscape 3.2.1 软件将雷公藤主要成分及相关靶点导入,获取“雷公藤-主要成分-白塞病”交集基因网络图。

1.6 交集基因蛋白相互作用(PPI)网络

将交集基因导入 String 数据库(https://cn.string-db.org/cgi/inputsessionId=bydJTQBbH1Xf&input_page_active_form=multiple_sequences),获得交集基因的 PPI 网络图。使用 Cytoscape 3.2.1 软件中的 cytoHubba 插件,获取 degree 值前 5 名的核心靶点。

1.7 基因本体(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

使用 DAVID 数据库(<http://david.ncifcrf.gov/>),导入雷公藤药物与白塞病疾病的共同基因,下载 GO 中生物过程(BP)、细胞组成(CC)、分子功能(MF)富集过程及 KEGG 信号通路分析。应用微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)富集气泡图,进行 KEGG 通路富集分析。

1.8 分子对接

通过 PPI 网络中的核心靶点与雷公藤中药的核心成分进行分子对接。在 TCMSP 数据库获得核心成分结构,下载 MOL2 格式文件。通过 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)中获得关键作用靶点结构。

大分子靶蛋白的 PDB 格式文件通过 PDB 数据库下载。使用 AutoDock 软件对大分子靶蛋白和小分子药物进行分子对接, 保存为 pdbqt 格式。通过 OpenBabelGUI 软件将 pdbqt 格式转换为 pdb 格式。使用 PyMOL 软件将主要活性成分与关键靶蛋白相互作用可视化。

2 结果

2.1 雷公藤有效化学成分的确

收集符合筛选限定条件 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的雷公藤有效成分 51 个, 见表 1。检索文献报道^[10], 通过采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定雷公藤提取物的入血成分为雷公藤甲素。王晓东等^[11]研究雷公

藤多苷片引起肝毒性的入血成分, 鉴定了血清中 5 个入血原型成分直楔草酸 (othosphenic acid)、雷公藤三萜酸 A、B (triptotriterpenic acid A/B)、去甲黑曼酮酯 (demethylregelin)、雷公藤内酯 (wilforlide)、cangoronine。研究表明雷公藤主要有效成分包括萜类化合物和生物碱类^[12]。章欣怡等^[13]基于高分辨质谱法鉴定雷公藤制剂的化学成分, 与临床疗效密切相关的主要药效成分雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤次碱作为雷公藤的代表性成分。雷公藤的入血成分和主要药效成分与应用 TCMSP 数据库搜索到雷公藤有效成分剔除重复项后, 得到有效成分 59 个。删除无对应靶点化合物, 得到 29 种活性成分。

表 1 雷公藤主要有效成分
Table 1 Main active ingredients of *T. wilfordii*

Mol ID	活性成分	OB/%	DL
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75
MOL003182	(+)-medioresinol di-O-beta-D-glucopyranoside_qt	60.69	0.62
MOL003184	neotriptophenolide	45.42	0.53
MOL003185	triptonoterpenol	48.84	0.38
MOL003187	triptolide	51.29	0.68
MOL003188	tripchlorolide	78.72	0.72
MOL003189	wilforlide A	35.66	0.72
MOL003192	triptonide	67.66	0.70
MOL003196	tryptophenolide	48.50	0.44
MOL003198	5 alpha-benzoyl-4 alpha-hydroxy-1 beta,8 alpha-dinicotinoyl-dihydro-agarofuran	35.26	0.72
MOL003199	5,8-dihydroxy-7-(4-hydroxy-5-methyl-coumarin-3)-coumarin	61.85	0.54
MOL003206	canin	77.41	0.33
MOL003208	celafurine	72.94	0.44
MOL003209	celalocinnine	83.47	0.59
MOL003210	celapanine	30.18	0.82
MOL003211	celaxanthin	47.37	0.58
MOL003217	isoxanthohumol	56.81	0.39
MOL003222	salazinic acid	36.34	0.76
MOL003224	tripdiotolnide	56.40	0.67
MOL003225	hypodiolide A	76.13	0.49
MOL003229	triptinin B	34.73	0.32
MOL003231	triptoditerpenic acid B	40.02	0.36
MOL003232	triptofordin B1	39.55	0.84
MOL003233	triptofordin B2	107.71	0.76
MOL003234	triptofordin C2	30.16	0.76
MOL003235	triptofordin D1	32.00	0.75
MOL003236	triptofordin D2	30.38	0.69

表 1（续）

Mol ID	活性成分	OB/%	DL
MOL003238	triptofordin F1	33.91	0.60
MOL003239	triptofordin F2	33.62	0.67
MOL003241	triptofordin F4	31.37	0.67
MOL003242	Triptofordinine A2	30.78	0.47
MOL003244	triptonide	68.45	0.68
MOL003245	triptonoditerpenic acid	42.56	0.39
MOL003248	triptonoterpene	48.57	0.28
MOL003266	21-hydroxy-30-norhopan-22-one	34.11	0.77
MOL003267	wilformine	46.32	0.20
MOL003278	salaspermic acid	32.19	0.63
MOL003279	15-hydroxytriptolide	75.23	0.66
MOL003280	triptonolide	49.51	0.49
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000211	mairin	55.38	0.78
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL002058	medioresinol	57.20	0.62
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39
MOL004443	zhebeiresinol	58.72	0.19
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52
MOL007415	[(2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl] acetate	58.02	0.52
MOL007535	(5S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,4,5,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-dione	33.12	0.79
MOL009386	3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2H-1-benzopyran	52.11	0.54
MOL011169	peroxyergosterol	44.39	0.82

2.2 获取雷公藤主要成分基因

利用 PubChem 数据库，获取 SMILE name 38 个，排除在 SwissTargetPrediction 数据库中找到对应基因名的靶点，获得有效成分对应的靶点 561 个。

2.3 白塞病靶点预测

基于 Disgenet、GeneCards 数据库搜索到的白塞病基因分别为 502、794 个。合并 2 个数据库去除重复项，得到白塞病基因 984 个。

2.4 白塞病相关的药物活性成分靶点

雷公藤主要成分基因与白塞病基因共同靶点的 Venn 图，从中得到共同靶点 73 个，见图 1。

2.5 “雷公藤 - 主要成分 - 白塞病”交集基因网络构建

使用 Cytoscape 3.2.1 软件将雷公藤主要成分及相关靶点导入，如图 2 所示每种成分作用于多个靶

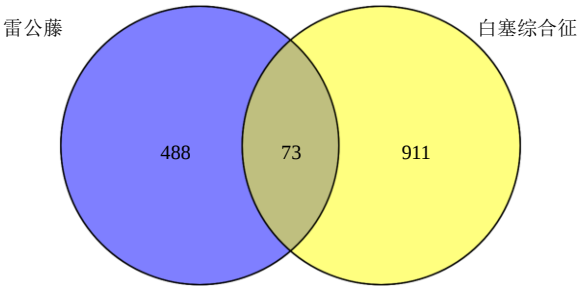


图 1 雷公藤 - 白塞综合征共同靶点 Venn 图
Fig. 1 Veen diagram of *Tripterygium wilfordii* and Behcet disease

点，每个靶点也由多个成分产生作用。使用 cyto Hubba 插件，找到 degree 值前 6 名的活性成分雷公藤弗定 B1 (triptofordin B1)、山柰酚 (kaempferol)、滇南蛇藤碱 (celapanine)、demethylregelin、

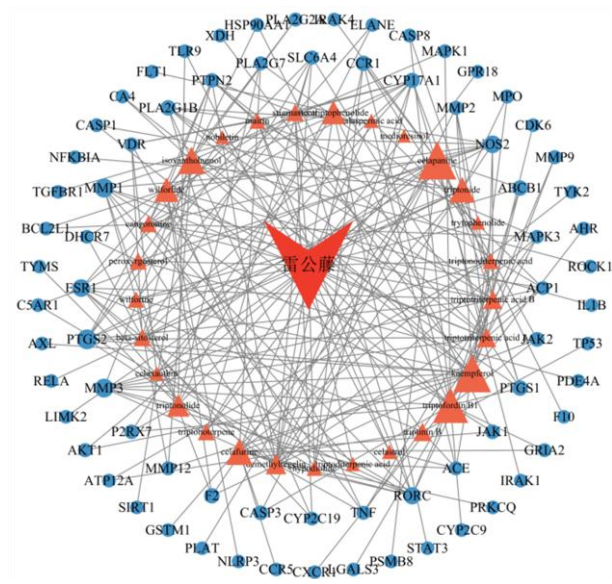


图 2 “雷公藤 - 主要成分 - 白塞病”交集基因网络图
Fig. 2 Map of intersection gene network of “*Tripterygium wilfordii* - main component - Behcet disease”

triptotriterpenic acid A、triptotriterpenic acid B。

2.6 PPI 网络图

PPI 核心靶点相互作用的网络图见图 3。邻接节点数目越多，关联性越大。通过 String 数据库获得的 TSV 格式 string_interactions_short 文件，导入 Cytoscape 3.2.1 软件，使用 cytoHubba 插件，找到 degree 值前 5 名的核心靶点 TNF、IL-1B、蛋白激酶 B1 (Akt1)、金属基质蛋白酶 9 (MMP9)、信号传导和转录激活蛋白 3 (STAT3)。

2.7 雷公藤治疗白塞病的 BP 分析及核心通路筛选

在微生信平台上，构建 GO 气泡图，如图 4 显

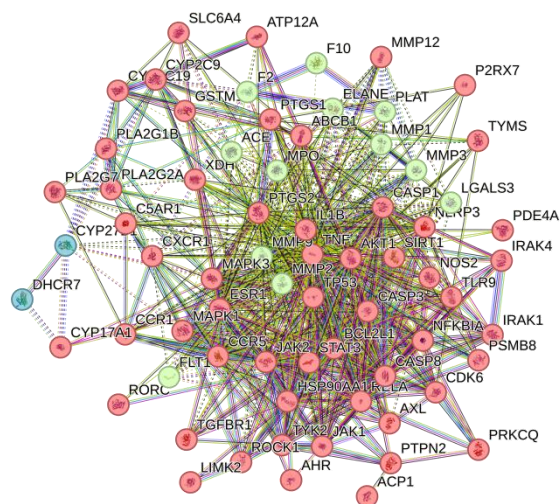


图 3 核心靶点 PPI 网络图
Fig. 3 Construction of the PPI network diagram

示，主要涉及脂多糖反应、对异生刺激的反应、炎症反应、IL-1/8 基因表达正向调控、核因子- κ B (NF- κ B) 细胞内信号转导等。图 5 显示了雷公藤作用靶点的 KEGG 通路富集结果。通过分析，73 个共同靶点主要分布脂质和动脉粥样硬化信号通路、癌症信号通路、乙型肝炎信号通路、Th17 细胞分化信号通路、癌症信号通路、Toll 受体信号通路、人巨细胞病毒感染等信号通路。

2.8 分子对接结果

选择 PPI 网络中 degree 值较高的关键靶点和核心成分进行分子对接。其中二者结合能 ≤ 0 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$)，说明两者可以结合，结果为负值，代表释放能量越多，越有可能对接上，即结合越稳定。一般认为，二者结合能 ≤ -5 kcal/mol，有较强的结合活性。如表 2 所示，雷公藤中的化合物去甲黑曼酮酯与 TNF、Akt1 靶蛋白的结合能力较强，triptotriterpenic acid A 与 Akt1 靶蛋白的结合能力较强，可视化分子对接结果见图 6。

3 讨论

加强对白塞病发病机制的研究，以及寻求更有效、更安全地治疗手段，提高患者的生活质量及延长生存期，具有十分重要的意义。本研究发现雷公藤甾定 B1、山柰酚化合物、滇南蛇藤碱、去甲黑曼酮酯和雷公藤三萜酸 A/B 是治疗白塞病的潜在活性成分。本研究发现 TNF、STAT3、Akt1、IL-1B、MMP9 是雷公藤治疗白塞病的关键核心靶点。有研究表明，激活 STAT3 通路能升高 STAT3 磷酸化、STAT3 蛋白质水平及 TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 蛋白和 mRNA 水平，因此激活 STAT3 通路与白塞病活动性相关^[14]。相关研究表明，JAK1 是免疫性疾病易感基因，JAK1 中的 rs2780815、rs310241、rs3790532 3 个 SNP 基因可增加白塞病合并眼部病变患者的患病风险^[15]。临床患者出现下肢皮肤溃疡长达 10 个月，使用目前已有的方法均没有收到效果，因潜在结核感染再激活的风险，未选择传统 TNF- α 抑制剂，使用了 JAK1/3 抑制剂托法替布，加用 1 个月后溃疡开始明显的愈合好转，不良反应较少且 10 个月内无口腔溃疡、外阴溃疡、眼部病变及皮肤溃疡的复发，联合托法替布有助于类固醇激素的平稳减撤，故该文以调控 Janus 激酶 (JAK) /STAT 通路为目标的治疗未来可能成为白塞病治疗的新选择^[16]。联合应用托法替布 5~10 mg/d，部分患者的大血管受累有所改善，且无新发血管病变，主动脉和瓣膜受累患者心

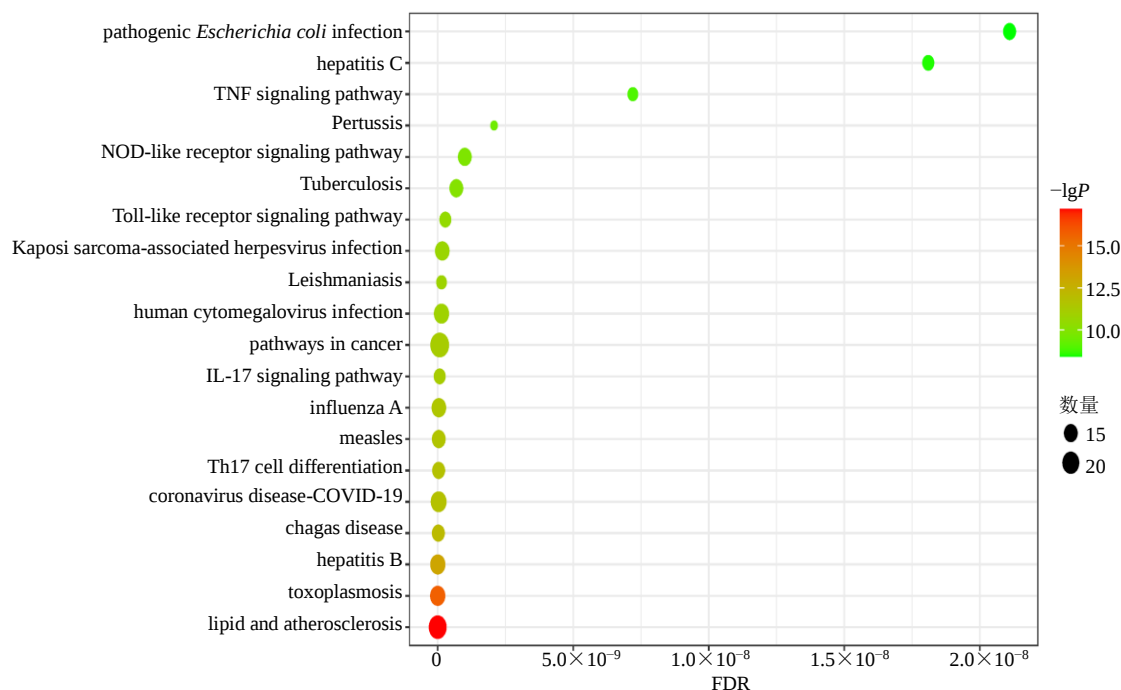


图 5 KEGG 信号通路气泡图
 Fig. 5 Bubble diagram of KEGG pathway

表 2 雷公藤核心成分与关键靶点结合能
 Table 2 Prediction of binding energy of key targets of *T. wilfordii*

化合物	结合能/(kcal mol ⁻¹)				
	TNF	Akt1	STAT3	IL-1B	MMP9
triptofordin B1	-4.54	-2.58	-2.38	-0.67	-3.45
kaempferol	-3.31	-4.46	-2.72	-2.68	-3.84
celapanine	-1.95	-2.42	-2.10	-1.20	-0.83
demethylregelin	-5.60	-5.45	-4.02	-3.46	-2.39
triptotriterpenic acid A	-4.74	-5.66	-4.07	-3.69	-4.36
triptotriterpenic acid B	-4.69	-3.56	-4.04	-2.79	-2.91

功能恢复，炎症指标显著下降且无明显药物不良反应，故对于难治性大血管和心瓣膜受累的白塞病患者，联合使用托法替布有助于稳定病情，降低炎症反应，减少术后并发症和激素用量，耐受性较好^[17]。

KEGG 通路分析显示，脂质和动脉粥样硬化信号通路、癌症信号通路、乙型肝炎信号通路、Th17 细胞分化信号通路、Toll 受体信号通路、人巨细胞病毒感染等信号通路为主要通路。Acar 等^[18]研究发现，白塞病患者血脂指标中甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白水平显著升高，高密度脂蛋白水平较低，动脉粥样硬化指标中血浆动脉粥样硬化指数（AIP）、Castelli 风险指数 I 和 II、动脉粥样硬化系

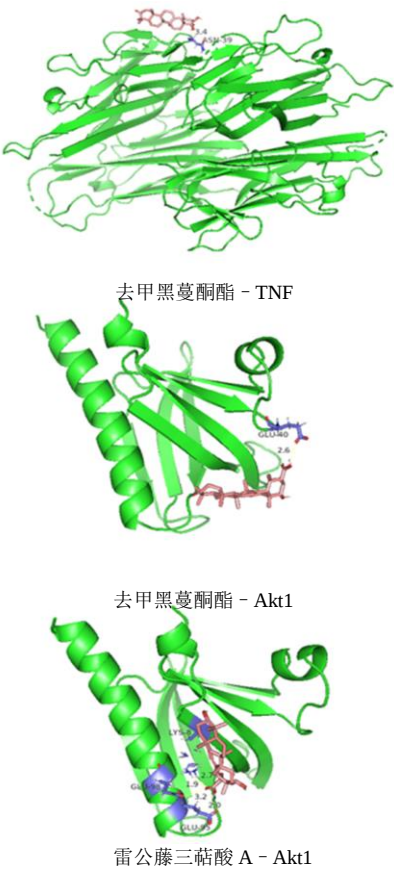


图 6 分子对接图
 Fig. 6 Molecular docking diagram

数(AC)水平显著升高,证实了白塞病患者激活了脂质和动脉粥样硬化信号通路。Akaogi 等^[19]研究发现白塞病患者血清中乙型肝炎病毒检测频率更高,这提示白塞综合征发病机制可能和肝炎病毒相关信号通路有关。有研究表明,激活 Th17 细胞信号通路可增加机体炎症反应和自身免疫性疾病,在 IL-6、IL-21、IL-23、转化生长因子- β (TGF- β)细胞因子的影响下,Th0 细胞通过激活 STAT3 分化成 Th17 细胞,这些细胞通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 参与炎症性疾病^[20-22]。有研究纳入 451 例白塞病患者,在中位 124 个月的随访期间观察到 11 例癌症病例,随访结果显示与相应年龄和性别组相比,白塞病患者的癌症风险增加了约 3 倍,白塞病与癌症风险增加有关^[23]。相关病例报告显示,恶性肿瘤患者肠道受累发生率高于无恶性肿瘤患者,骨髓增生异常综合征和甲状腺癌分别是最常见的血液病和与白塞病相关的实体癌,且骨髓增生异常综合征恶性肿瘤的 8 号染色体基因产物参与了白塞病的发病机制^[24]。Sun 等^[25]研究发现,白塞病患者中人巨细胞病毒基因表达为阳性。由此推测,雷公藤可通过抑制 IL-17 等炎症因子表达,阻断脂质和动脉粥样硬化信号通路、Th17 细胞分化信号通路、癌症通路传导等信号通路,恢复细胞的迁移、增殖和凋亡等途径发挥治疗白塞病的作用。

本研究采用网络药理学方法,对雷公藤治疗白塞病的作用机制进行了研究,并通过分子对接技术验证结果。雷公藤含去甲黑曼酮酯、雷公藤三萜酸 A 等多种活性成分,通过脂质和动脉粥样硬化信号通路、癌症信号通路及 Th17 细胞分化信号通路等多条信号通路发挥治疗白塞病的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Scherrer M A R, Rocha V B, Garcia L C. Behçet's disease: Review with emphasis on dermatological aspects [J]. *An Bras Dermatol*, 2017, 92(4): 452-464.
- [2] 宋芹, 芦济洲, 李健, 等. 雷公藤多苷对白塞病患者血清白细胞介素-1 β 、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(6): 598-600.
- [3] 盛昭园, 谢春毅, 邱丽. 大鼠颈动脉球囊损伤后管壁血管内皮生长因子和血管内皮细胞黏附分子 1 表达及雷公藤多苷的干预 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007(27): 5311-5314.
- [4] 康冰亚, 赵熙婷, 杨亚蕾, 等. 雷公藤的药理作用及临床应用 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(6): 102-106.
- [5] 姜淼, 张海波, 丁樱. 雷公藤多苷药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(3): 59-63.
- [6] 崔东晓, 乐世俊, 徐顶巧, 等. 雷公藤多苷及其主要活性成分抑制类风湿性关节炎的作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6913-6921.
- [7] 景铭, 王美灵, 张媛媛, 等. 雷公藤红素调控 NLRP3 炎症小体改善大鼠代谢相关脂肪性肝病研究 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(4): 624-632.
- [8] 万玲, 赵瑞芳, 周威, 等. 用反应停和雷公藤多甙联合治疗白塞病 50 例疗效观察 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2006(5): 659-661.
- [9] 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.
- [10] 白静, 欧伦, 李慧, 等. 雷公藤提取物血清药物化学初步研究 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(4): 58-60.
- [11] 王晓东, 叶桃, 金城, 等. 雷公藤多苷肝毒性血清药物化学的初步研究 [J]. *中国现代中药*, 2017, 19(3): 362-371.
- [12] 水光兴, 万毅刚, 蒋春明, 等. 雷公藤及其活性成分药效学和药理学研究的若干进展 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(4): 515-520.
- [13] 章欣怡, 辛贵忠, 刘建群, 等. 基于 UPLC-QTOF/MS 技术鉴定雷公藤多苷片中的化学成分 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(9): 12-20.
- [14] 鲍华芳, 蔡剑飞, 陈永, 等. STAT3 磷酸化与白塞病临床活动性的关系 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2018, 45(2): 169-176.
- [15] Hou S P, Qi J, Zhang Q, et al. Genetic variants in the JAK1 gene confer higher risk of Behçet's disease with ocular involvement in Han Chinese [J]. *Hum Genet*, 2013, 132(9): 1049-1058.
- [16] 朱宁, 田新平, 覃文, 等. 托法替布成功治疗白塞病合并难治性下肢溃疡一例 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(5): 334-336.
- [17] 刘金晶, 孙鹿希, 侯云霞, 等. 托法替布治疗白塞病心脏大血管受累的疗效及安全性 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2020, 14(2): 111-117.
- [18] Acar O, Sarac G A, Rota D D, et al. Evaluation of pro-atherogenic lipid profile and high atherogenic indexes in patients with Behçet's disease: A case-control study [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(6): 1887-1892.
- [19] Akaogi J, Yotsuyanagi H, Sugata F, et al. Hepatitis viral infection in Behçet's disease [J]. *Hepatol Res*, 2000, 17(2): 126-138.
- [20] Singh R P, Hasan S, Sharma S, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*,

- 2014, 13(12): 1174-1181.
- [21] Na S Y, Park M J, Park S, *et al.* Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behcet's disease corresponding to disease activity [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 31(77): 32-44.
- [22] Tulunay A, Dozmorov M G, Ture-Ozdemir F, *et al.* Activation of the JAK/STAT pathway in Behcet's disease [J]. *Genes Immun*, 2015, 16(2): 176.
- [23] Guven D C, Bolek E C, Altintop S E, *et al.* Cancer incidence in Behçet's disease [J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(4): 1209-1214.
- [24] Ahn J K, Oh J M, Lee J, *et al.* Behcet's disease associated with malignancy in Korea: A single center experience [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(6): 831-835.
- [25] Sun A, Chang J G, Kao C L, *et al.* Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease [J]. *J Oral Pathol Med*, 1996, 25(5): 212-218.

【责任编辑 高源】