

基于网络药理学和分子对接研究路路通治疗类风湿关节炎的分子机制

杨祥军¹, 申意伟², 王丛悦³, 徐西林⁴, 胡海¹, 张晓峰^{1*}

1. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

2. 天津市滨海新区中医医院 (天津中医药大学第四附属医院), 天津 300450

3. 哈尔滨市中医医院, 黑龙江 哈尔滨 150010

4. 黑龙江中医药大学附属第三医院, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要: **目的** 利用网络药理学和分子对接技术, 研究路路通 *Liquidambaris Fructus* 治疗类风湿关节炎的分子机制。方法通过 TCMSP 数据库确定路路通的活性成分和潜在作用靶点。利用 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库检索类风湿关节炎的相关靶点。使用 Venny 2.1 绘制韦恩图, 确定交集靶点。基于 STRING 数据库, 使用 Cytoscape 3.10 软件构建“药物-活性成分-潜在靶点-疾病”网络图, 并通过拓扑分析筛选核心靶点。利用 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过 Autodock 软件进行分子对接实验。**结果** 筛选出松脂素、 β -谷甾醇、谷甾醇、异斯他丁环氧 4 个活性成分, 169 个潜在靶点。确定了 114 个与类风湿关节炎相关的交集靶点。构建了“中药-成分-靶点-疾病”网络, 筛选出溶质载体家族 6 成员 3 (SLC6A3)、11- β -羟基类固醇脱氢酶 1 (HSD11B1) 等核心靶点。GO 与 KEGG 富集分析揭示了多个生物学过程和信号通路, 如神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路等。分子对接验证了活性成分与核心靶点之间的相互作用。**结论** 路路通可能通过调节类风湿关节炎相关的关键靶点 (SLC6A3、HSD11B1 等) 和信号通路, 发挥抗炎和免疫调节作用, 为类风湿关节炎的临床治疗提供了新的分子层面的证据。

关键词: 路路通; 类风湿关节炎; 网络药理学; 分子对接; 松脂素; β -谷甾醇; 谷甾醇; 异斯他丁环氧

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)12-3058-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.008

Mechanism of *Liquidambaris Fructus* in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YANG Xiangjun¹, SHEN Yiwei², WANG Congyue³, XU Xilin⁴, HU Hai¹, ZHANG Xiaofeng¹

1. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150001, China

2. Tianjin Binhai New District Hospital of Traditional Chinese Medicine (The Fourth Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine), Tianjin 300450, China

3. Harbin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150010, China

4. The Third Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150036, China

Abstract: Objective To study the molecular mechanism of *Liquidambaris Fructus* in treatment of rheumatoid arthritis by utilizing network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active components and potential targets of action of *Liquidambaris Fructus* were identified by TCMSP databases. GeneCards, OMIM, and DisGeNET databases were utilized to search for relevant targets of rheumatoid arthritis. Venn diagrams were plotted using Venny 2.1 to identify intersecting targets. Based on the STRING database, Cytoscape 3.10 software was used to construct a network diagram of “drug-active ingredient-potential target-disease”, and the core targets were screened by topological analysis. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed using DAVID database. Molecular docking experiments were performed by Autodock software. **Results** Including pinosylvin, β -sitosterol, sitosterol, and isostatin epoxide, and 169 potential targets were screened. The 114 intersecting targets related to rheumatoid arthritis were identified. The network of “drug-active ingredient-potential target-disease” was constructed, and 54 core

收稿日期: 2024-10-16

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY2023-099)

作者简介: 杨祥军, 男, 主治医师, 博士, 从事骨质疏松症中医药防治研究。E-mail: 18845634919@163.com

*通信作者: 张晓峰, 教授, 研究方向为中西医结合治疗骨质疏松、骨坏死等骨伤科疾病。E-mail: Zxf123456@163.com

targets were screened, such as SLC6A3, HSD11B1, etc. GO and KEGG enrichment analysis revealed a number of biological processes and signaling pathways. GO and KEGG enrichment analysis revealed multiple biological processes and signaling pathways, such as neuroactive ligand-receptor interactions, calcium signaling pathway, etc. Molecular docking verified the interactions between active ingredients and core targets. **Conclusion** *Liquidambaris Fructus* may exert anti-inflammatory and immunomodulatory effects by modulating rheumatoid arthritis-related key targets (SLC6A3, HSD11B1, etc.) and signaling pathways, providing new evidence at the molecular level for the clinical treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: *Liquidambaris Fructus*; rheumatoid arthritis; network pharmacology; molecular docking; pinosylvlin; β -sitosterol; sitosterol; isostatin epoxide

类风湿关节炎是一种慢性、系统性自身免疫性疾病,主要侵犯关节滑膜,导致关节炎症、疼痛、肿胀、畸形以及功能障碍,严重影响患者的生活质量^[1-3]。其发病机制复杂,涉及遗传因素、环境因素、免疫调节紊乱等多个方面^[4-6]。类风湿关节炎的病理过程包括免疫细胞的异常激活、炎症因子的大量释放以及关节组织的进行性破坏^[7-9]。尽管目前在类风湿关节炎的治疗方面取得了一定的进展,但仍然存在许多未满足的医疗需求。目前临床上用于治疗类风湿关节炎的药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情抗风湿药(DMARDs)以及生物制剂等^[6, 10]。NSAIDs 主要用于缓解疼痛和炎症,但对疾病的进展没有实质性的影响^[6-7, 10]。DMARDs 能够延缓疾病的进展,但往往需要较长时间才能起效,并且可能伴有一些不良反应^[4-7]。生物制剂虽然在治疗类风湿关节炎方面显示出较好的疗效,但价格昂贵,且可能存在潜在免疫原性和感染风险^[4-7]。因此,寻找新的、有效的治疗类风湿关节炎的药物和方法仍然是医学研究的热点之一。

路路通作为一种传统的中药材,来源于金缕梅科植物枫香树 *Liquidambar formosana* Hance 的干燥成熟果序^[11-12],在中医药领域具有悠久的历史。它被广泛用于治疗风湿痹痛、肢体麻木、水肿胀满等疾病,研究表明其具有治疗类风湿关节炎的作用^[13-14],然而,路路通治疗类风湿关节炎的具体分子机制尚未完全阐明。

网络药理学作为一种新兴的学科,为研究药物的作用机制提供了一种全新的视角^[15]。它基于系统生物学的理论,通过整合药物化学、生物信息学以及分子生物学等多学科的知识,构建“药物-靶点-疾病”网络,从而揭示药物治疗疾病的多靶点、多途径作用机制。分子对接技术则是一种用于预测药物小分子与生物大分子靶点之间相互作用的方法,它可以在分子水平上模拟药物与靶点的结合模式和亲和力,为药物的作用机制提供进一步的

证据。

本研究旨在利用网络药理学和分子对接技术,通过对路路通的活性成分和潜在靶点进行筛选,结合类风湿关节炎的疾病靶点,构建“路路通活性成分-靶点-类风湿关节炎”网络,分析其核心靶点和关键通路。同时,利用分子对接技术验证路路通的活性成分与核心靶点之间的相互作用,有望为路路通治疗类风湿关节炎提供科学的理论依据。

1 材料与方法

1.1 路路通的活性成分筛选和靶点预测

通过应用传统中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP),本研究筛选了路路通的有效成分,并预测了潜在的作用靶点。筛选标准设定为生物利用度(OB) $\geq 30\%$,以及类药性(DL) ≥ 0.18 。利用数据挖掘技术,对各活性成分的特征指标进行了提取,并基于药效团的数量及其可能的相互作用,构建了关联规则库。进一步将 TCMSP 数据库中获得的活性成分信息导入 PubChem 数据库,以查询相关信息、数据和文献,从而评估这些活性成分在药物治疗中的潜在应用价值。此外,通过 Swiss 数据库检索 SMILES 编号,收集了与这些成分相关的靶点数据。

1.2 疾病靶点的获取

在 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库中,通过关键词“rheumatoid arthritis”进行查询,获取了与类风湿关节炎相关的靶点信息。随后,使用 Venny 2.1 软件绘制韦恩图,以识别药物和疾病之间的共同靶点。

1.3 构建“中药-成分-靶点-疾病”的蛋白质相互作用网络图

利用 Cytoscape 3.10 软件,将路路通的活性成分、靶点以及与疾病相关的靶点信息整合,形成相互作用网络。随后,通过 Centiscape 2.2 插件进行拓扑学分析,以筛选出对类风湿关节炎治疗具有潜在疗效的活性成分。

1.4 通过 STRING 数据库构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络

本研究将路路通与类风湿关节炎相关的靶点数据输入 STRING 数据库, 以进行网络互作分析, 进而揭示潜在的靶点。随后, 将 STRING 数据库分析得出的潜在靶点数据导入 Cytoscape 3.10 软件, 并应用 Centiscape 2.2 插件进行拓扑学分析, 依据度 (degree) 值、紧密中心度和中介中心度为 3 个参数, 筛选出数值超过设定阈值的核心靶点。

1.5 生物过程与代谢通路富集

通过应用 DAVID 数据库, 开展了基因本体 (GO) 的功能富集分析以及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路的富集分析, 并借助微生信数据库进行图形化展示。

1.6 核心成分 - 靶点的分子对接

利用 Autodock 工具, 针对“中药成分 - 疾病靶点”网络中显著的成分及其相关疾病的关键靶点, 进行分子对接研究。

2 结果

2.1 预测路路通的活性成分及其作用靶点

通过 TCMSP 数据库筛选, 设定 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的条件, 共鉴定出 4 种路路通的关键活性成分, 见表 1。此外, 通过 TCMSP、PubChem、Swiss 数据库收集了这些活性成分的靶点数据, 经过过去重处理后, 共得到 169 个潜在的作用靶点。

表 1 有效成分信息

Table 1 Active ingredient information

MOL ID	有效成分	OB/%	DL
MOL000519	松脂素	31.11	0.32
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75
MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL000517	异斯他丁环氧化物	92.53	0.22

2.2 路路通治疗类风湿关节炎的作用靶点

在对“rheumatoid arthritis”关键词进行 GeneCards、OMIM 和 DisGeNET 数据库检索过程中, 共收集到与该疾病相关的靶点信息 7 032 条。将路路通中活性成分的作用靶点与类风湿关节炎的疾病靶点进行比对分析, 使用 Venny 2.1 软件进行数据处理, 最终确定两者共有的交集基因共计 114 个, 见图 1。

2.3 构建“中药成分 - 靶点 - 疾病”关联网络

通过 STRING 数据库分析, 将路路通与类风湿

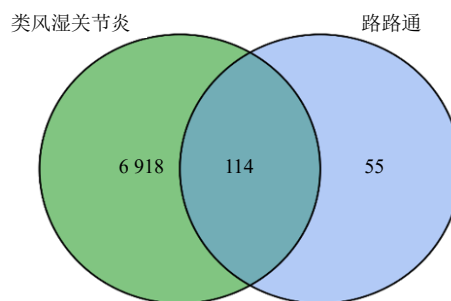


图 1 交集靶点韦恩图

Fig. 1 Intersection target Venn diagram

关节炎的共同基因输入, 以构建相互作用网络, 并识别出潜在的靶点与蛋白质。随后, 利用 Cytoscape 3.10 软件配合 Centiscape 2.2 插件进行拓扑学分析, 筛选并构建了“路路通 - 活性成分 - 靶点 - 类风湿关节炎”的网络模型。该网络模型包含了 59 个节点和 134 条边, 见图 2。

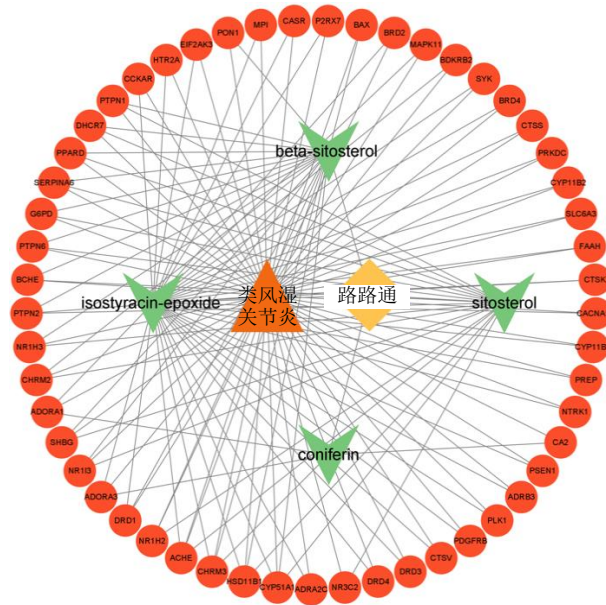


图 2 “中药 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图

Fig. 2 “Traditional Chinese medicine - component - target - disease” network diagram

2.4 PPI 网络

采用 Cytoscape 3.10 软件对收集的数据进行可视化处理, 并从 STRING 数据库导入潜在的靶点数据以筛选核心靶点。构建的网络包含 113 个节点和 902 条边。随后, 利用 Centiscape 2.2 插件进行计算, 确定阈值 (中介中心度为 275.758 249 626 11, 紧密中心度为 0.004 230 239 055 095 118, degree 值为 16)。只有参数值超过这些阈值的靶点才被认定为

核心靶点。经过筛选,网络精简至 54 个节点和 77 条边,如图 3 所示。这表明核心靶点共有 54 个,其中前 5 个靶点被选为核心,见表 2。

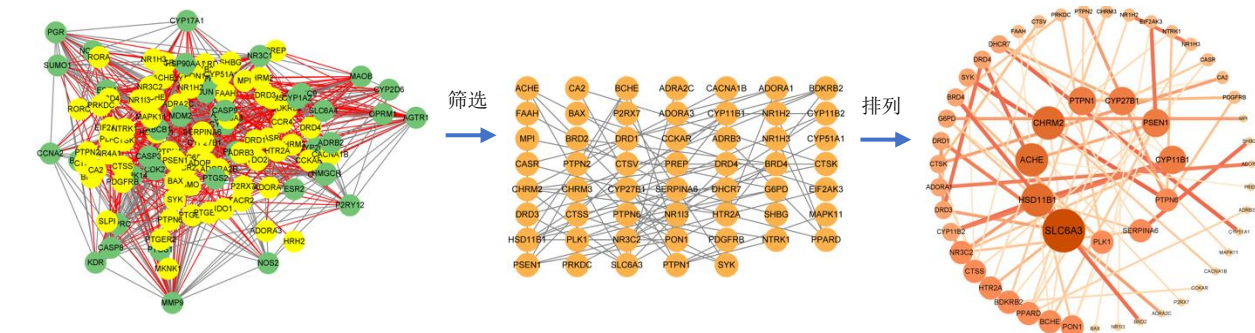


图 3 基于 Cytoscape 3.10 筛选出的核心靶点

Fig. 3 Core targets selected based on Cytoscape 3.10

表 2 5 个核心靶点的拓扑分析

Table 2 Topological analysis of 5 core targets

靶点	中介中心度	紧密中心度	degree 值
SLC6A3	73.178 751 29	0.004 291 845	8
HSD11B1	41.990 237 91	0.004 081 633	6
ACHE	111.197 485 30	0.004 694 836	6
CHRM2	79.319 094 86	0.003 731 343	6
PTPN1	59.125 991 42	0.004 329 004	5

分析中,筛选出 P 值最低的前 7 个条目并进行可视化展示,如图 4 所示,包括对盐的反应、胺转运的调节、胺转运、单胺转运、钙离子转运、管径调节、血管直径维持、突触前膜、内体腔、神经元胞体、突触膜、突触后膜、溶酶体腔、轴突末端、儿茶酚胺结合、G 蛋白偶联胺受体活性、核受体活性、配体激活的转录因子活性、神经递质受体活性、G 蛋白偶联血清素受体活性、血清素受体活性等。

KEGG 分析结果显示了 27 个显著富集的通路,其中 P 值最小的前 20 个通路被用来绘制气泡图,具体见图 5,包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、多巴胺能突触、细胞凋亡、类固醇生物合成、鞘糖脂信号通路、凋亡细胞的清除作用、环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G (cGMP-PKG) 信号通路、炎症介质对瞬时受体电位 (TRP) 通道的调节等通路。

2.6 活性成分与关键靶点间的分子相互作用分析

在“中药成分-靶点-疾病”关联网络中,选取松脂素、谷甾醇、 β -谷甾醇和异斯他丁环氧化物作为研究对象。通过 TCMSP 和 PubChem 数据库获取这些活性成分的二维结构,并利用 Chem Draw

2.5 GO 与 KEGG 富集分析研究

将 PPI 网络分析确定的 54 个关键靶点导入 DAVID 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析。在 GO

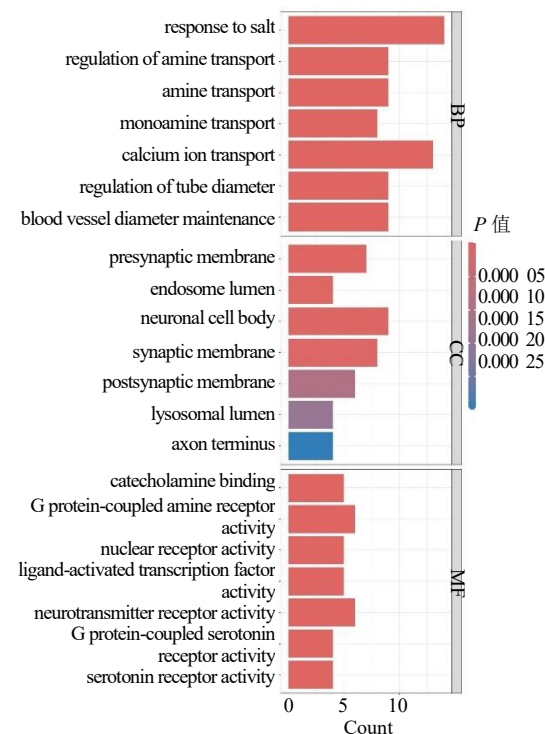


图 4 GO 功能富集分析结果

Fig. 4 GO functional enrichment analysis results

20.0 软件将这些结构转化为三维形态。在 PPI 网络中,基于 degree 值筛选出的关键靶点,特别是 degree 值位列前 5 位的溶质载体家族 6 成员 3 (SLC6A3)、11- β -羟基类固醇脱氢酶 1 (HSD11B1)、乙酰胆碱酯酶 (ACHE)、毒蕈碱型胆碱受体 M2 (CHRM2)、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (PTPN1),通过 Uniprot 和 PDB 数据库获得了它们的蛋白质三维结构。随后,使用 Autodock 软件对这些靶点与活性成分进行了分子对接研究,见表 3、图 6。

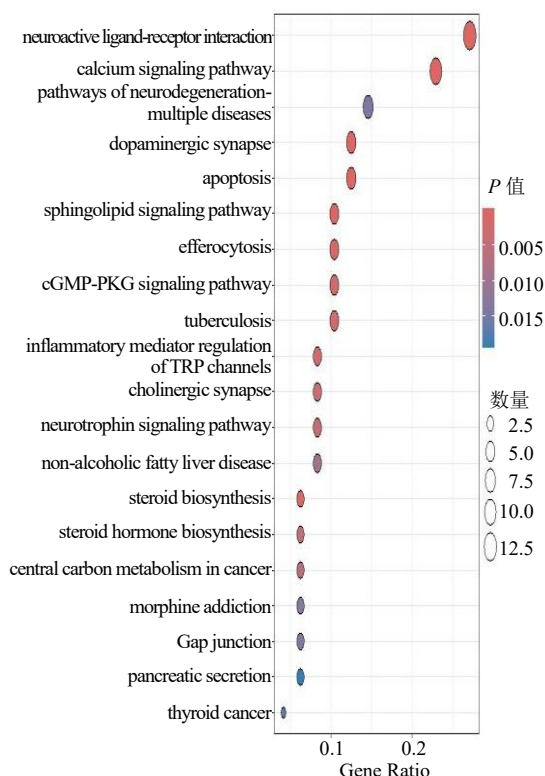


图 5 KEGG 通路富集分析结果

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis results

表 3 关键靶点及其化合物分子对接结果

Table 3 Key targets and molecular docking results of their compounds

靶点	PDB ID	化合物	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
HSD11B1	2ILT	β-谷甾醇	-12.5
ACHE	1B4I	β-谷甾醇	-11.2
HSD11B1	2ILT	谷甾醇	-10.0
ACHE	1B4I	异斯他丁环氧化物	-9.6
SLC6A3	8Y2D	异斯他丁环氧化物	-9.3
CHRM2	4MQS	β-谷甾醇	-9.1

β-谷甾醇与 HSD11B1 的结合能为 -12.5 kcal/mol, 与 ACHE 的结合能为 -11.2 kcal/mol; 谷甾醇与 HSD11B1 的结合能为 -10.0 kcal/mol; 异斯他丁环氧化物与 ACHE 的结合能为 -9.6 kcal/mol, 与 SLC6A3 的结合能为 -9.3 kcal/mol; β-谷甾醇与 CHRM2 的结合能为 -9.1 kcal/mol。这些负值的结合能表明了活性成分与靶点之间可能形成了稳定的复合物, 且结合能力随着结合能的绝对值增大而增强。这些结果支持了路路通活性成分可能通过与这些核心靶点的相互作用来发挥治疗效果的观点。

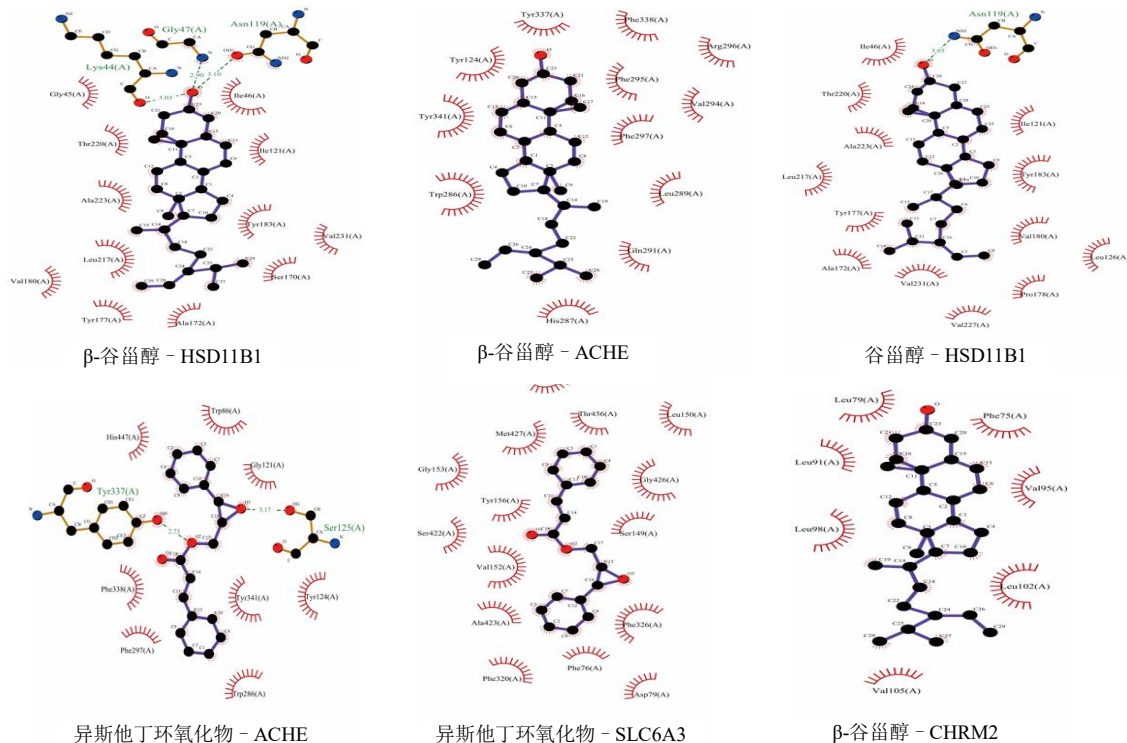


图 6 分子对接 2D 视图

Fig. 6 2D view of molecular docking

3 讨论

本研究通过整合网络药理学和分子对接技术,深入探讨了路路通治疗类风湿关节炎的分子机制。研究首先筛选出路路通中的活性成分,包括松脂素、 β -谷甾醇等,并预测了它们的作用靶点。随后,通过疾病数据库检索和韦恩图分析,确定了与类风湿关节炎相关的潜在靶点。利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建了“中药-成分-靶点-疾病”网络,并通过拓扑分析筛选出核心靶点,如 SLC6A3、HSD11B1 等。进一步的 GO 和 KEGG 通路富集分析揭示了这些核心靶点所涉及的生物学过程和信号通路,包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路等。最后,通过 Autodock 软件进行的分子对接实验验证了活性成分与核心靶点之间的相互作用。这些发现表明,路路通可能通过调节类风湿关节炎相关的关键靶点和信号通路,发挥其抗炎和免疫调节作用,为类风湿关节炎的临床治疗提供了新的分子层面的证据。

3.1 路路通治疗类风湿关节炎的活性成分分析

路路通中筛选出的活性成分具有多种潜在的治疗作用。谷甾醇是植物甾醇的总称,它是一类在植物中天然存在的化合物,包括多种不同的分子结构,如 β -谷甾醇、豆甾醇、菜菔甾醇等。 β -谷甾醇是路路通的主要活性成分之一,它具有抗炎、抗氧化等多种药理作用^[16]。在类风湿关节炎的发病过程中,炎症反应和氧化应激起着重要作用。 β -谷甾醇可以通过抑制炎症因子的释放,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-6 等来减轻炎症反应^[16]。同时,它还可以通过抑制氧化应激相关的酶和信号通路,减少氧化损伤,从而对关节组织起到保护作用^[16-17]。松脂素也是路路通的活性成分,它可能具有免疫调节作用^[18-19]。类风湿关节炎是一种自身免疫性疾病,免疫系统的异常激活导致关节炎症和损伤。本研究提示,松脂素可能通过调节免疫细胞功能,如抑制 T 细胞过度激活,减少自身抗体的产生,从而缓解类风湿关节炎病情。

3.2 路路通治疗类风湿关节炎的关键靶点分析

从研究结果中筛选出的关键靶点在类风湿关节炎的发病机制中具有重要作用。SLC6A3 是一种神经递质转运体^[20-21],它在类风湿关节炎中的作用可能与神经内分泌调节有关。研究表明,神经内分泌系统在类风湿关节炎的发病过程中起着重要作用,神经递质的异常释放和转运可能影响免疫系统

的功能,进而导致关节炎症和损伤^[22]。SLC6A3 可能通过调节神经递质的转运,影响神经内分泌系统对免疫系统的调节^[20-21],从而对类风湿关节炎起到治疗作用。HSD11B1 是一种参与类固醇激素代谢的酶,它在类风湿关节炎中的作用可能与类固醇激素的平衡有关^[23]。类固醇激素在类风湿关节炎的治疗中具有重要作用,它可以通过抑制炎症反应和调节免疫系统的功能来缓解病情。HSD11B1 可能通过调节类固醇激素的代谢,维持体内类固醇激素的平衡,从而减轻关节炎症和损伤^[23]。ACHE 是一种乙酰胆碱酯酶,它在类风湿关节炎中的作用可能与神经肌肉接头的功能有关^[24]。加兰他敏是一种乙酰胆碱酯酶抑制剂,通过抑制乙酰胆碱酯酶的活性,减少乙酰胆碱的分解,在类风湿关节炎的治疗中,加兰他敏可能通过影响与炎症相关的不同 miRNAs 及其路径来发挥作用,同时也可能与滑膜组织中的副交感和交感神经途径相互作用,影响其抗炎/抗关节炎效果。此外,加兰他敏还可能通过影响滑膜中的酪氨酸羟化酶表达,为类风湿关节炎治疗提供新的病理学靶点^[24]。

3.3 路路通治疗类风湿关节炎的关键通路分析

通路富集分析结果显示,路路通治疗类风湿关节炎涉及多个信号通路包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、多巴胺能突触、细胞凋亡、类固醇生物合成、鞘糖脂信号通路、凋亡细胞的清除作用、cGMP-PKG 信号通路等^[14, 22, 25-26]。神经活性配体-受体相互作用通路涉及神经递质的释放和转运,可能影响免疫系统的功能,调节关节炎症和损伤^[22]。钙信号通路则在细胞内信号传导中起着核心作用,影响细胞的增殖、分化和死亡,对类风湿关节炎的病理过程有重要影响^[26]。此外,路路通可能通过调节炎症因子的释放,如 TNF- α 、ILs 等,来减轻类风湿关节炎患者的炎症反应,这些成分还可能通过抗氧化作用减少氧化应激,保护关节组织免受损伤^[14]。

综上所述,路路通治疗类风湿关节炎的分子机制是复杂的,涉及多个活性成分、关键靶点和信号通路。通过网络药理学和分子对接研究,揭示了路路通治疗类风湿关节炎的潜在分子机制,为进一步的研究和临床应用提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chang J W, Tang C H. The role of macrophage polarization

- in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113056.
- [2] Chen J J, Cao Y, Xiao J, *et al*. The emerging role of neutrophil extracellular traps in the progression of rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1438272.
- [3] Deane K D, Holers V M, Emery P, *et al*. Therapeutic interception in individuals at risk of rheumatoid arthritis to prevent clinically impactful disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 24: ard-2023-224211.
- [4] Jouybari M T, Mojtahedi F, Babaahmadi M, *et al*. Advancements in extracellular vesicle targeted therapies for rheumatoid arthritis: Insights into cellular origins, current perspectives, and emerging challenges [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 276.
- [5] Qi P, Chen X, Tian J X, *et al*. The gut homeostasis-immune system axis: novel insights into rheumatoid arthritis pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1482214.
- [6] Ruscitti P, Nunziato M, Caso F, *et al*. Prevention of rheumatoid arthritis using a familial predictive medicine approach [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103653.
- [7] Soriano E R, Mysler E, Rios C, *et al*. Rheumatoid arthritis in Latin America: Pharmacotherapy and clinical challenges [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024: 18(15): 2023-2033.
- [8] Su Q Y, Luo J, Zhang Y, *et al*. Efficacy and safety of current therapies for difficult-to-treat rheumatoid arthritis: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 795.
- [9] Yang X Y, Li J L, Xu C C, *et al*. Potential mechanisms of rheumatoid arthritis therapy: Focus on macrophage polarization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113058.
- [10] Zhao H Y, Dong Q M, Hua H, *et al*. Contemporary insights and prospects on ferroptosis in rheumatoid arthritis management [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1455607.
- [11] 周士亮, 孙莉, 王旭, 等. 基于 HPLC 多指标成分、化学计量学和熵权优劣解距离法的路路通质量评价研究 [J]. *中药材*, 2024(8): 2007-2011.
- [12] 杨欣欣, 张云坤, 王帅, 等. 不同产地路路通体外抗肝肿瘤作用及谱效关系 [J]. *中成药*, 2021, 43(7): 1799-1804.
- [13] 封若雨, 朱新宇, 邢峰丽, 等. 路路通的药理作用研究概述 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(8): 1175-1178.
- [14] 李文璇. 路路通活性成分筛选及桃金娘烯醛和 β -氧化石竹烯抑制 NLRP3 炎性小体治疗类风湿关节炎作用机制 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [15] 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.
- [16] Zhang F, Liu Z Y, He X J, *et al*. β -Sitosterol-loaded solid lipid nanoparticles ameliorate complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of NF- κ B and HO-1/Nrf-2 pathway [J]. *Drug Deliv*, 2020, 27(1): 1329-1341.
- [17] 李新, 韩彦琪, 张祥麒, 等. 基于网络药理学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的配伍规律研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(23): 7607-7617.
- [18] Lee J H, Sun Y N, Kim Y H, *et al*. Inhibition of lung inflammation by *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* and its constituents [J]. *Biomol Ther*, 2016, 24(1): 67-74.
- [19] Li Xin, Wang M, Zhong Y H, *et al*. Comparative pharmacokinetics of six components in normal and rheumatoid arthritis rats after intragastrical administration of Qianghuo Shengshi Decoction granules by LC-MS/MS [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(3): 457-465.
- [20] Reith M E A, Kortagere S, Wiers C E, *et al*. The dopamine transporter gene SLC6A3: Multidisease risks [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1031-1046.
- [21] von Herrmann K M, Anderson F L, Martinez E M, *et al*. Slc6a3-dependent expression of a CAPS-associated Nlrp3 allele results in progressive behavioral abnormalities and neuroinflammation in aging mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 213.
- [22] Choy E H S, Calabrese L H. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology*, 2018, 57(11): 1885-1895.
- [23] Sattler J, Tu J W, Stoner S, *et al*. Role of 11 β -HSD type 1 in abnormal HPA axis activity during immune-mediated arthritis [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(2): 385-394.
- [24] Gawayed M A, Mahmoud S A, Michel T N, *et al*. Galantamine in rheumatoid arthritis: A cross talk of parasympathetic and sympathetic system regulates synovium-derived microRNAs and related pathogenic pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173315.
- [25] Duan W F, Li H. Combination of NF- κ B targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1): 58.
- [26] Wong V K W, Qiu C L, Xu S W, *et al*. Ca^{2+} signalling plays a role in celestrol-mediated suppression of synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis patients and experimental arthritis in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(16): 2922-2944.

[责任编辑 高源]