

基于网络药理学和细胞实验探讨地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的作用机制

刘建利¹, 罗 婷², 熊春花^{1*}

1. 重庆市忠县人民医院, 重庆 404300

2. 成都医学院 检验医学院, 四川 成都 610500

摘要: **目的** 基于网络药理学和细胞实验验证探讨地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的作用机制。**方法** 使用药物靶点数据库以及疾病靶点数据库筛选出地肤子皂苷 Ic 和类风湿性关节炎的作用靶点, 并利用 GSE55235 数据集筛选出类风湿性关节炎的差异表达靶点。利用韦恩交集获得共同靶点, 同时使用 Cytoscape 构建“药物-靶点-疾病”网络图, 对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析, 并将交集靶点导入 STRING 数据库, 以进行蛋白质相互作用 (PPI) 网络的分析, 使用 Cytoscape 中的 CytoNCA 插件进行拓扑分析筛选核心靶点, 运用 AutoDock vina、PyMOL 等软件对地肤子皂苷 Ic 和核心靶点进行对接验证。通过 CCK-8 法检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞的增殖影响; 流式染色法检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞凋亡的影响; ELISA 实验检测地肤子皂苷 Ic 对细胞炎症因子的影响; qRT-PCR 实验检测核心靶点的 mRNA 表达变化; Western blotting 实验检测白细胞 (IL)-17/核因子 (NF- κ B)- κ B 通路上蛋白的表达。

结果 通过网络药理学筛出 45 个地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎潜在靶点, KEGG 通路富集分析表明 IL-17/NF- κ B 为核心信号通路, PPI 网络拓扑分析筛选出蛋白酪氨酸磷酸酶受体 C (PTPRC)、脾酪氨酸激酶 (SYK)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPARG)、表皮生长因子受体 (EGFR)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 和趋化因子配体 5 (CCL5) 6 个核心靶点。分子对接显示地肤子皂苷 Ic 和 6 个核心靶点均具有显著的结合性。细胞实验结果表明, 地肤子皂苷 Ic 处理 24、48 h 后, RA-FLS 细胞的活力明显下降 ($P < 0.01$ 、 0.001); 与对照组相比, 地肤子皂苷 Ic 20、40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 RA-FLS 细胞的凋亡率显著升高 ($P < 0.001$)。与对照组相比, 地肤子皂苷 Ic 各浓度组肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001); 地肤子皂苷 Ic 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 IL-1 β 、IL-17 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001); 地肤子皂苷 Ic 60 $\mu\text{mol/L}$ 组 IL-6 含量显著降低 ($P < 0.01$)。与对照组相比, 地肤子皂苷 Ic 各浓度组 PPARG mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$); 地肤子皂苷 Ic 60 $\mu\text{mol/L}$ 组 PTPRC、SYK、MMP9、CCL5 mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$ 、 0.01); 地肤子皂苷 Ic 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 EGFR mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 地肤子皂苷 Ic 各浓度组细胞中 Act1、HSP90AA1、TRAF6 蛋白相对表达量显著降低; 地肤子皂苷 Ic 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 IL-17A、p-p65/p65 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)。**结论** 通过网络药理学以及细胞实验提示地肤子皂苷 Ic 可能通过调控 IL-17/NF- κ B 信号通路发挥治疗类风湿性关节炎的作用。

关键词: 地肤子皂苷 Ic; 类风湿性关节炎; 网络药理学; 白细胞介素-17; 核因子- κ B

中图分类号: R285; R287.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)05-1269-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.009

Mechanism of momordin Ic in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and cellular experiments

LIU Jianli¹, LUO Ting², XIONG Chunhua¹

1. Chongqing Zhongxian People's Hospital, Chongqing 404300, China

2. School of Laboratory Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of momordin Ic in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and cellular experimental validation. **Methods** To screen the action targets of momordin Ic and rheumatoid arthritis by using drug target databases and disease target databases, to filter the differentially expressed targets of rheumatoid arthritis by utilizing the

收稿日期: 2026-02-03

基金项目: 忠县科技计划项目 (Zxkyxm202231)

作者简介: 刘建利, 男, 从事中药治疗自身免疫性以及神经疾病研究。E-mail: liujianli121212@163.com

*通信作者: 熊春花, 女, 从事小分子药物治疗自身免疫性疾病相关研究。E-mail: 345410118@qq.com

GSE55235 dataset. T obtained common targets are through Venn intersection, and construct the “drug-target-disease” network diagram by using Cytoscape. Perform GO and KEGG analyses on the intersection targets, and import the intersection targets into the STRING database to conduct the analysis of PPI networks. Core targets are screened through topological analysis using the CytoNCA plugin in Cytoscape. Software such as AutoDock vina and PyMOL is used for docking verification of momordin Ic and core targets. The CCK-8 method is used to detect the effect of momordin Ic on the proliferation of RA-FLS cells; flow cytometry is used to detect the effect of momordin Ic on the apoptosis of RA-FLS cells. ELISA experiments are conducted to detect the effect of momordin Ic on inflammatory factors. qRT-PCR experiments are performed to detect changes in mRNA expression of core targets, and Western blotting experiments are conducted to detect the expression of proteins in the IL-17/NF-κB signaling pathway. **Results** Through network pharmacology, 45 potential targets of momordin Ic for the treatment of rheumatoid arthritis were screened. KEGG pathway enrichment analysis indicated that IL-17/NF-κB is the core signaling pathway. PPI network topology analysis identified 6 core targets, including PTPRC, SYK, PPARG, EGFR, MMP9, and CCL5. Molecular docking showed that momordin Ic has significant binding affinity with the 6 core targets. The results of the cell experiments indicated that after treatment with momordin Ic for 24 and 48 hours, the viability of RA-FLS cells significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$). Compared with the control group, the apoptosis rate of RA-FLS cells in the 20, 40, and 60 μmol/L momordin Ic groups significantly increased ($P < 0.001$). Compared with the control group, the content of TNF-α in the momordin Ic groups at various concentrations significantly decreased ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), the content of IL-1β and IL-17 in the momordin Ic 40 and 60 μmol/L groups significantly decreased ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), the content of IL-6 in the momordin Ic 60 μmol/L group significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the control group, the expression of *PPARG* mRNA in the momordin Ic groups at various concentrations significantly increased ($P < 0.05$), the expression of *PTPRC*, *SYK*, *MMP9*, and *CCL5* mRNA in the momordin Ic 60 μmol/L group significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$), the expression of *EGFR* mRNA in the momordin Ic 40 and 60 μmol/L groups significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the relative expression levels of Act1, HSP90AA1, and TRAF6 proteins in the cells of the momordin Ic groups significantly decreased; the relative expression levels of IL-17A and p-p65/p65 proteins in the momordin Ic 40 and 60 μmol/L groups significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$). **Conclusion** Network pharmacology and cell experiments suggest that momordin Ic may exert therapeutic effects on rheumatoid arthritis by regulating the IL-17/NF-κB signaling pathway.

Key words: momordin Ic; rheumatoid arthritis; network pharmacology; IL-17; NF-κB

类风湿性关节炎是一种普遍存在的全身性自身免疫性炎症性疾病，主要特征为其侵袭性和对称性关节炎。全球约有 1% 的人口受到类风湿性关节炎的困扰，给患者带来生理和心理负担^[1-2]。类风湿性关节炎的发病机制极为复杂，且至今尚未完全阐明，其核心特征在于免疫耐受的破坏及慢性炎症的持续存在^[3]。该疾病的一个重要特征是免疫细胞（包括 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞）在滑膜组织中的积聚和激活。在这一过程中，炎症因子的释放导致滑膜成纤维细胞向炎性亚群体及与组织损伤相关的亚群体的分化，炎症环境不仅引发滑膜炎，同时刺激破骨细胞的活化，加剧骨骼的破坏^[4-5]。目前，类风湿性关节炎的治疗主要依赖于疾病修饰抗风湿药物（DMARDs）及其生物制剂，尽管这些药物在缓解症状和减缓放射学表现的进展方面表现出良好的效果，但不能根治疾病的根本问题，且可能引发某些毒性和不良反应^[6-7]。因此，迫切需要开发更为安全和有效的药物用于类风湿性关节炎的临床治疗。传统中医药因其显著的治疗效果和相对较少的不良反应，作为补充和替代疗法，持续受到全球

范围内对其疗效和安全性的关注。

地肤子皂苷 Ic 是从藜科植物地肤子成熟果实中提取的一种天然三萜皂苷，属于三萜皂苷类化合物^[8]。地肤子皂苷 Ic 已被用作食用和外用药物，治疗皮肤、泌尿和眼科疾病已有数千年的历史，大量研究表明，地肤子皂苷 Ic 具有多种生物功能，如抗瘙痒活性和抗炎活性^[9]。研究表明，地肤子皂苷 Ic 通过抗炎作用与清除活性氧的功能，抑制 HaCaT 角质形成细胞的过度增殖，降低炎症相关因子的水平，为治疗银屑病等炎症性皮肤病提供了一种极具前景的治疗手段^[10]。Yoo 等^[11]采用液相色谱法和薄层色谱法同时分析地肤子中的 3 种成分：20-羟基蜕皮酮、地肤子皂苷 Ic、齐墩果酸。研究人员通过巨噬细胞系 RAW264.7 测定其抗炎活性，结果显示地肤子皂苷 Ic 具有最高的抗炎活性^[11]。研究进一步揭示，地肤子皂苷 Ic 可通过干扰巨噬细胞内核因子-κB（NF-κB）信号转导来减轻细胞炎症反应^[12]。众所周知，滑膜组织中免疫细胞（特别是巨噬细胞）的积聚与激活，以及由 NF-κB 等信号通路驱动的炎症介质释放，是导致滑膜炎并刺激破骨细胞活化、

加剧骨骼破坏的核心机制^[13]。鉴于地肤子皂苷 Ic 展现出的针对巨噬细胞的高效免疫调节能力及其对 NF- κ B 等炎症通路的阻断作用,其药理特性与类风湿性关节炎的病理治疗靶点高度契合。基于此,本研究将结合网络药理学策略深入挖掘其对类风湿性关节炎的潜在治疗靶点和作用通路。

1 网络药理学研究方法^[14-15]

1.1 地肤子皂苷 Ic 靶点预测

通过药物靶点数据库 ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)、SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/result.php>)、Pharm Mapper (<http://www.lilab-ecust.cn>)、SEA (<https://sea.bkslab.org/>)检索“momordin Ic”筛选地肤子皂苷 Ic 相关靶点,在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>)对靶点归一化,获取统一后的药物靶点。

1.2 类风湿性关节炎靶点预测

类风湿性关节炎和健康滑膜组织的基因表达数据来自 GEO 数据集。在 GSE55235 数据集中,选取 10 个类风湿性关节炎患者的滑膜组织样本和 10 个健康捐献者样本。使用 Limma R 包对选取的样本进行差异表达分析,条件设为 $|\log_2FC| \geq 1$ 且 $P < 0.05$,筛选出类风湿性关节炎差异表达靶点。通过数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org>)和 TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>)检索“rheumatoid arthritis”筛选类风湿性关节炎靶点。

1.3 地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎靶点筛选

将数据库筛选的药物与疾病靶点、GSE55235 数据集获得的差异表达靶点,同时绘制韦恩图,获得地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎潜在靶点。并在 GSE55235 数据集分析后的火山图以及热图中标注展示潜在靶点。

1.4 “药物-靶点-疾病”网络可视化

运用 Cytoscape 3.9.1 软件,将地肤子皂苷 Ic、治疗靶点、类风湿性关节炎导入其中构建“药物-靶点-疾病”网络,进行靶点和药物拓扑学分析。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎潜在靶点导入 DAVID 6.8 数据库中,利用 R 版本 3.6.3 及其相关软件包进行分析,根据生物过程、细胞组分、分子功能,条件为 $P < 0.05$ 进行筛选,根据数目值排序筛选各项的前 20 个结果,导入微生信分析平

台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制气泡图。

1.6 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建及核心靶点的筛选

将地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎潜在靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 分析,选择“Homo sapiens”作为物种,最小相互作用阈值设置为 ≥ 0.4 ,生成的结果保存为 TSV 文本导出,并导入 Cytoscape 3.9.1 进行可视化以及拓扑学分析,同时隐藏无连接的节点。利用度值中心性 (DC)、中介中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、网络中心性 (NC) 和特征向量中心性 (EC) 进行排序,选取 5 项分析结果前 10 位进行韦恩交集,获得核心靶点。

1.7 分子对接

为了验证地肤子皂苷 Ic 与核心靶点的结合能力,将地肤子皂苷 Ic 与核心靶点使用分子对接方法得到结合效果。使用 Openable 转化软件将地肤子皂苷 Ic 的 SDF 格式转化为 PDB,核心靶点的 PDB 格式在蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>)并以 mol2 格式下载。利用 AutoDock 软件进行分子对接,通过去除水分子、添加极性氢原子、计算加斯泰格电荷和调整网格盒大小,对蛋白质结构进行预处理。氢原子、加斯泰格电荷和可旋转键被分配到配体上。分子对接过程进行 50 次运算。结合能 < -4.25 kcal/mol (1 cal=4.2 J) 表明药物与靶点之间存在结合活性;结合能 < -5.0 kcal/mol 表明药物与靶点具有良好的结合活性;结合能 < -7.0 kcal/mol 表明药物与靶点具有较强的对接活性^[16]。利用 PyMOL 软件绘制药物和靶点结合图。

2 体外实验研究

2.1 材料

2.1.1 细胞株 RA-FLS 细胞株、HFLS 细胞株购于广州吉妮欧生物科技有限公司。细胞解冻后,转入 DMEM-H+10%FBS 培养基 (HFLS 细胞株加入 1%NEAA 培养),离心去上清用培养基重悬后并接种在 25 cm² 培养瓶中,将含细胞培养瓶放于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中。2~3 d 进行 1 次换液,细胞融合度到 80%以上进行传代操作。

2.1.2 药物 地肤子皂苷 Ic 购自上海源叶生物有限公司 (质量分数 $\geq 98\%$,批号 B20288)。

2.1.3 试剂 DMEM 高糖培养基 (批号 C11995500BT) 购自美国 Gibco 公司;细胞计数试剂盒-8 (CCK-8) 试剂盒 (批号 K1018) 购自美国 APEX BIO 公司;Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂

盒(批号 C1062L)购自上海碧云天生物技术有限公司; 肿瘤坏死因子子- α (TNF- α) 试剂盒(货号 UE1744)、白细胞介素 (IL) -1 β 试剂盒(货号 UE1731)、IL-6 试剂盒(货号 UE1737)、IL-17 试剂盒(货号 UE1759)均购自安徽通用生物股份有限公司; SteadyPure 通用型 RNA 提取试剂盒(货号 AG21022)购于湖南艾瑞科生物技术有限公司; RIPA 裂解液(批号 R0010)购自北京索莱宝; 内参 β -肌动蛋白 (β -actin, 批号 AF0003)、IL-17A 多抗(批号 AF7260)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1) 多抗(批号 AF7140)、TNF 受体关联因子 6 (TRAF6) 多抗(批号 AF8223)、核因子 (NF) - κ B p65 单抗(批号 AF1234)、磷酸化 NF- κ B p65 多抗(批号 AF5875)均购自上海碧云天生物技术有限公司; NF- κ B 激活剂 1 (Act1) 单抗(批号 26692-1-AP)购自三鹰生物技术有限公司; 辣根过氧化物酶 (SA00001-1, SA00001-2, Proteintech) 购自三鹰生物技术有限公司; 特超敏 ECL 化学发光试剂盒(批号 P0018AM)购自上海碧云天生物技术有限公司。

2.1.4 仪器 3111CO₂ 细胞培养箱(美国赛默飞世尔科技公司); LX73 荧光倒置显微镜(日本 Olympus 公司); FRESC017 低温离心机(美国赛默飞世尔科技公司); 8187 凝胶成像仪(美国伯乐生命医学产品有限公司); 3020-199 酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司)。

2.2 细胞实验方法

2.2.1 CCK-8 测定细胞增殖能力 取对数生长期细胞, 在 96 孔板上按 100 μ L、3 000 个/孔接种排布, 设置 0 (对照)、20、40、60、80 μ mol/L 地肤子皂苷 Ic 组, 重复实验 5 次, 并将细胞置于恒温恒湿培养箱中培养, 细胞贴壁后根据各组药物浓度分别加入地肤子皂苷 Ic。地肤子皂苷 Ic 对细胞作用 24、48 h 后, 在 96 孔板的实验孔中按照 1 : 10 加入 10 μ L CCK-8 溶液, 在 450 nm 波长处测定吸光度 (A) 值。

$$\text{细胞增殖率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.2.2 AnnexinV/PI 染色测定细胞凋亡能力 取对数生长期细胞, 制备 2 \times 10⁵ 个/mL 的细胞悬液。将制备的单细胞悬液加入 6 孔板, 每孔加入 2 mL 含不同浓度[0 (对照)、20、40、60 μ mol/L]地肤子皂苷 Ic 的培养基。将铺板细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱内培养 48 h。随后, 将各组的上清培养基收集

到 EP 管中; 孔内细胞用无 EDTA 胰酶消化, 消化后用上清培养基终止消化并收集细胞。用 PBS 缓冲液洗涤细胞 2 次后, 收集 1 \times 10⁵ 个细胞, 加入 500 μ L Binding Buffer, 轻轻吹匀成单细胞悬液。每孔先加入 5 μ L Annexin V-FITC, 混匀后再加入 5 μ L Propidium Iodide, 混匀后于室温避光反应 10 min, 最后进行流式细胞仪检测。

2.2.3 ELISA 实验测定细胞炎症因子变化 取对数生长期细胞, 制备 2 \times 10⁵ 个/mL 的细胞悬液。将制备的单细胞悬液加入 6 孔板, 每孔加入 2 mL 含不同药物浓度[0 (对照)、20、40、60 μ mol/L]地肤子皂苷 Ic 的培养基。将铺板细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱内培养 48 h。随后使用 EP 管收集六孔板中的上清培养基, 并做好标记。在 4 $^{\circ}$ C、1 000 r/min 的冷冻离心机中离心 10 min, 收集上清液。将上清液存放于 4 $^{\circ}$ C 的冰箱, 后续操作遵循 ELISA 试剂盒说明书。

2.2.4 qRT-PCR 实验测定核心靶点 mRNA 表达变化 取对数生长期细胞, 制备 3 \times 10⁵ 个/mL 的细胞悬液。将制备的单细胞悬液加入 6 孔板, 每孔加入 2 mL 含不同浓度[0 (对照)、20、40、60 μ mol/L]的地肤子皂苷 Ic 培养基。将铺板细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱内培养 48 h。使用 RNA 提取试剂盒提取细胞样本的 RNA。RNA 逆转录成 cDNA 后进行 PCR 反应, 以 β -actin 为内参基因, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算核心靶点的相对表达量, 引物序列见表 1。

表 1 引物序列
Table 1 Primers sequence

基因	引物序列 (5'-3')	扩增长度/bp
PTPRC	正向: CACCTAGCAGTTCATGCAGC	178
	反向: GGCAAAGCCAAATGCCAAGA	
SYK	正向: CCTGGCGCAGGTGGAC	181
	反向: TCTGGCGCAGCAAATAAAGC	
PPARG	正向: GGTGACCAGAAGCCTGCATT	186
	反向: CACGGAGCTGATCCCAAAGT	
EGFR	正向: GCCGGAGTCCCGAGCTA	155
	反向: TCCGGCTCTCCCGATCAATA	
MMP9	正向: CCTGGGCAGATTCCAAACCT	172
	反向: GTACACGCGAGTGAAGGTGA	
CCL5	正向: CAGTCGTCTTTGTCCACCCGA	168
	反向: GCCTCCAAGCTAGGACAAG	
β -actin	正向: CCAAAGTTCACAATGTGGCCG	158
	反向: TGGACTTGGGAGAGGACTGG	

2.2.5 Western blotting 实验测定关键通路蛋白表达变化 取对数生长期细胞,制备 5×10^5 个/mL 的细胞悬液。将制备的单细胞悬液加入 T25 培养瓶中,每瓶加入 5 mL 含不同药物浓度[0 (对照)、20、40、60 $\mu\text{mol/L}$]的地肤子皂苷 Ic 培养基,将培养瓶置于 37°C 、5% CO_2 培养箱内培养 48 h。收集细胞并裂解提取总蛋白,用 BCA 法测定蛋白质浓度。蛋白质样品煮沸 5 min 后,在 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶中进行电泳。随后,将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上。用 5% 脱脂奶粉在室温下封闭 1 h。将膜分别与 IL-17A (1:500)、Act1 (1:1 000)、HSP90AA1 (1:500)、TRAF6 (1:500)、NF- κB p65 (1:1 000)、磷酸化 NF- κB p65 (1:500)、 β -actin (1:1 000) 一抗在 4°C 冰箱中孵育过夜。然后,用 TBST 缓冲液洗涤膜 3 次,用二抗在室温孵育 1 h,最后用 TBST 缓冲液洗涤膜 3 次。用 ECL 显影液进行显影,使用 ChemiDoc XRS 凝胶成像系统进行成像。获得图像后使用 Image J 软件对图像进行分析。

2.2.6 统计学方法 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行分析与绘图。组间比较以独立样本 t 检验进行

分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,确认数据满足方差分析的条件,以进行方差齐性检验 (Levene 检验) 和正态性检验 (Shapiro-Wilk 检验)。

3 网络药理学结果

3.1 筛选地肤子皂苷 Ic 潜在靶点

利用 ChEMBL 数据库筛选出地肤子皂苷 Ic 潜在靶点 13 个,SwissTargetPrediction 数据库中根据阈值 >0 筛选出 99 个地肤子皂苷 Ic 潜在靶点,PharmMapper 数据库里按照阈值 0.4 获得 285 个地肤子皂苷 Ic 潜在靶点,SEA 数据库筛选得到 21 个地肤子皂苷 Ic 靶点。利用 Uniprot 数据库归一化后共获得 387 个潜在靶点。

3.2 筛选类风湿性关节炎潜在作用靶点

通过 GSE55235 数据集分析得到 1 324 个类风湿性关节炎差异表达靶点,见图 1A、B。使用 GeneCards、OMIM、TTD 数据库筛选到的与类风湿性关节炎相关靶点分别为 6 850、200、98 个,去重后得到 6 929 个潜在类风湿性关节炎相关靶点,见图 1C。

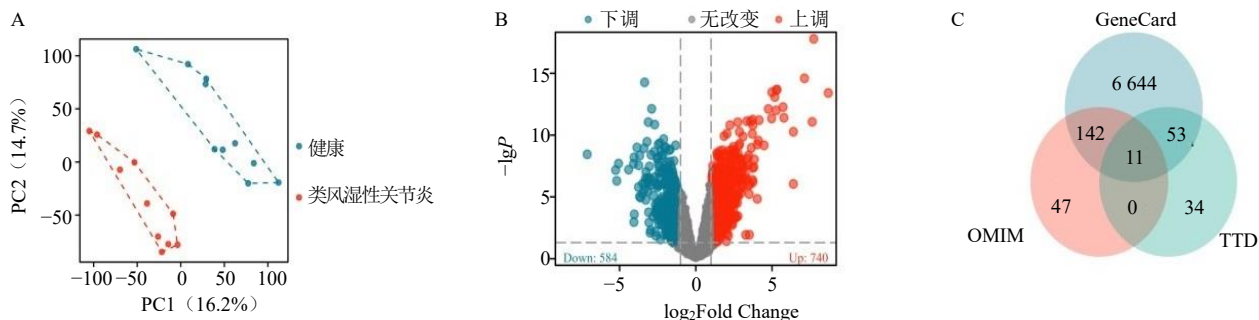


图 1 GSE55235 数据集 PCA 分析图 (A)、GSE55235 数据集差异分析火山图 (B)、3 个疾病数据库预测靶点韦恩图 (C)
Fig. 1 PCA analysis chart of the GSE55235 dataset (A), Volcano plot of differential analysis of the GSE55235 dataset (B), Venn diagram of predicted targets from three disease databases (C)

3.3 筛选药物与疾病共同作用靶点

将数据库筛选的药物与疾病靶点同 GSE55235 数据集获得的差异表达靶点进行交集,绘制韦恩图得到 45 个地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎的潜在靶点,45 个潜在靶点在 GSE55235 数据集中的表达情况见图 2,其中有 11 个靶点表达下调,34 个靶点表达上调。

3.4 “药物 - 靶点 - 疾病”网络

将地肤子皂苷 Ic、45 个地肤子皂苷 Ic 抗类风湿性关节炎潜在靶点、以及类风湿性关节炎导入 Cytoscape 3.9.1 中,从而获得“药物 - 靶点 - 疾病”网

络。该网络含有 47 个相互作用节点和 91 条边,其中“六边形”表示药物,“八边形”表示疾病,圆形表示靶点见图 3。

3.5 GO 和 KEGG 富集分析

GO 富集分析中和 BP 有关的变化涉及 982 个条目,主要包括免疫应答调节信号通路、对炎症反应的调节、免疫反应的激活等;GO 富集分析中和 CC 有关的变化涉及 43 个条目,主要包括囊泡腔、含胶原蛋白的细胞外基质、细胞 - 基质连接等;GO 富集分析中和 MF 有关的变化涉及 107 个条目,主要有内肽酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、丝

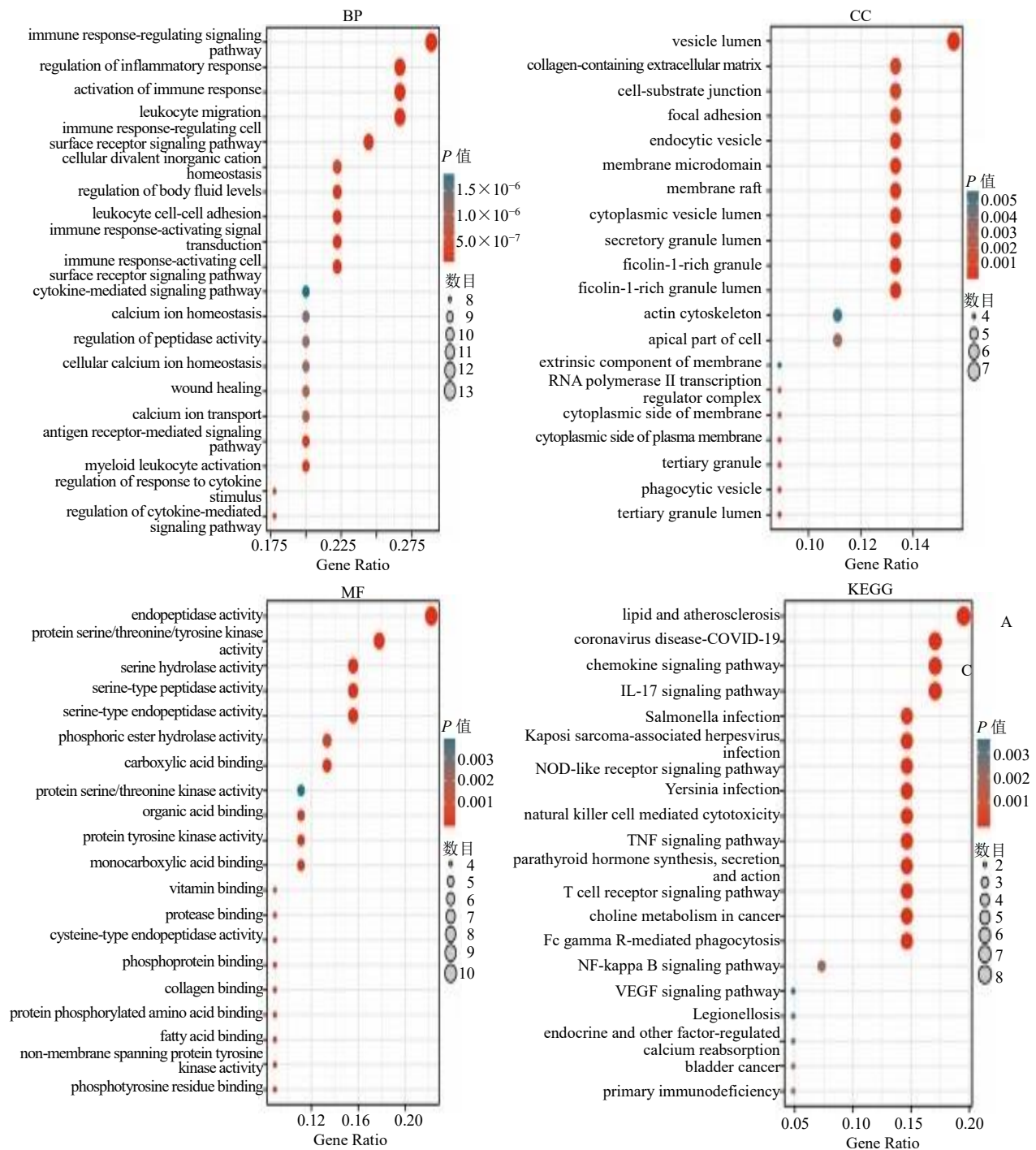


图 4 GO 和 KEGG 富集分析

Fig. 4 GO and KEGG enrichment analysis

皂苷 Ic 60 $\mu\text{mol/L}$ 组 IL-6 含量显著降低 ($P < 0.01$)。

4.4 qRT-PCR 实验检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞核心靶点 mRNA 表达的影响

结果如图 10 所示, 与对照组相比, 地肤子皂苷 Ic 各浓度组 *PPARG* mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05$); 地肤子皂苷 Ic 60 $\mu\text{mol/L}$ 组 *PTPRC*、*SYK*、

MMP9、*CCL5* mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$ 、 0.01); 地肤子皂苷 Ic 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 *EGFR* mRNA 表达显著下调 ($P < 0.05$)。

4.5 Western blotting 检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞通路蛋白影响

结果如图 11 所示, 与对照组相比, 地肤子皂苷

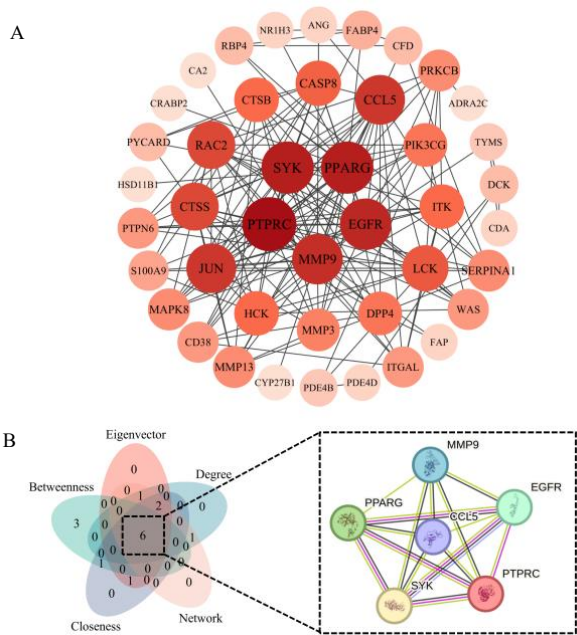


图 5 PPI 网络图 (A)、5 种拓扑分析方法交集结果 (B)
Fig. 5 PPI network diagram(A), and intersection results of five topological analysis methods (B)

表 2 核心靶点分析

Table 2 Core target analysis

靶点	DC	BC	CC	EC	NC
PTPRC	22	217.073	0.636	0.303	17.548
SYK	20	134.886	0.626	0.293	16.681
PPARG	20	458.192	0.617	0.228	11.812
EGFR	19	291.890	0.636	0.280	14.182
MMP9	18	163.118	0.583	0.254	13.341
CCL5	17	98.552	0.575	0.248	12.290

Ic 各浓度组细胞中 Act1、HSP90AA1、TRAF6 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)；地肤子皂苷 Ic 40、60 $\mu\text{mol/L}$ 组 IL-17A、p-p65/p65 蛋白相对表达量均显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)。

5 讨论

类风湿性关节炎是一种隐匿性的自身免疫性关节炎，但其病因仍不明确^[17]。许多研究已经证明在类风湿性关节炎患者中一致地检测到大量的 Th 17 细胞和 IL-17 的过表达，通过调节适应性免疫应

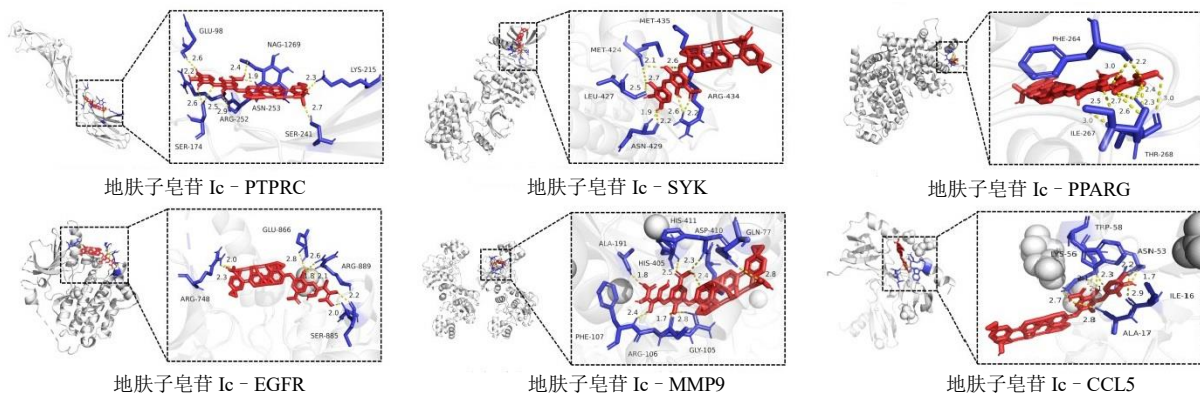
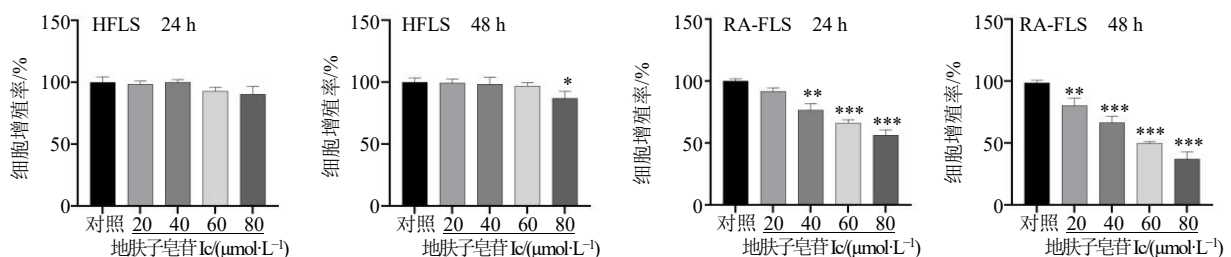


图 6 地肤子皂苷 Ic 与核心靶点分子对接可视化图

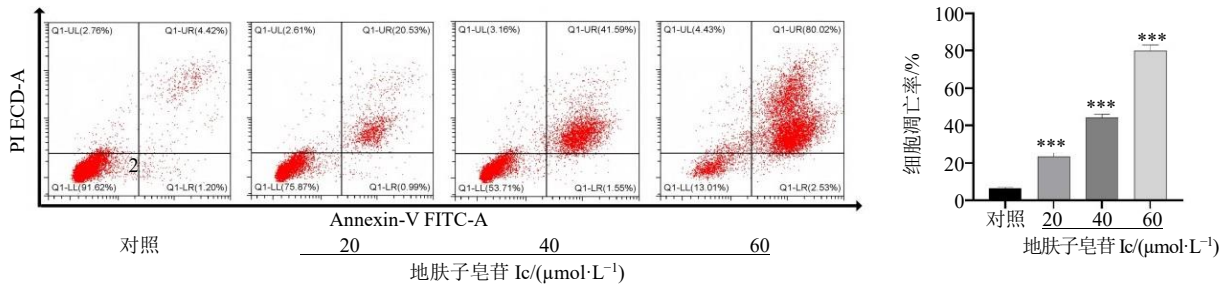
Fig. 6 Visualization of molecular docking between momordin Ic and core target



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 7 CCK-8 实验检测不同浓度地肤子皂苷 Ic 对 HFLS 毒性以及对 RA-FLS 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

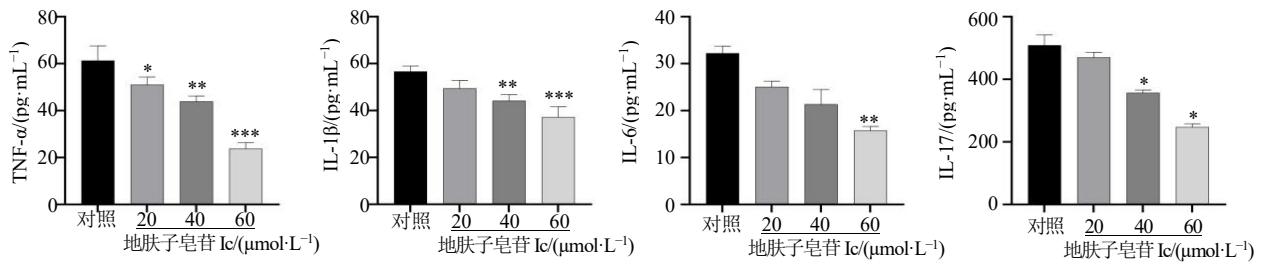
Fig. 7 CCK-8 experiment to detect the toxicity of different concentrations of momordin Ic on HFLS, and the effect on RA-FLS cell proliferation ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)



与对照组比较: *** $P < 0.001$ 。
*** $P < 0.001$ vs control group.

图 8 AnnexinV/PI 染色检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

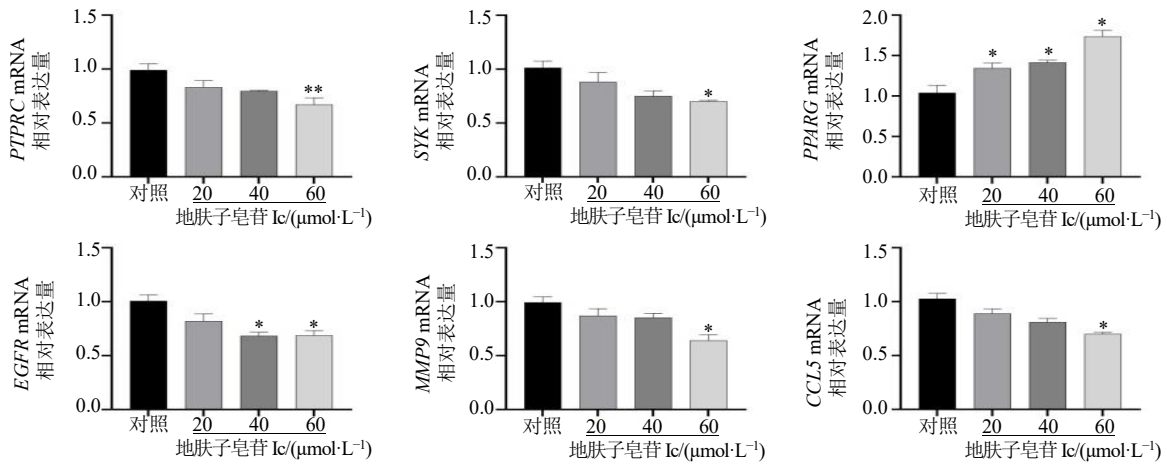
Fig. 8 Detection of Annexin V/PI staining on the effect of momordin Ic on apoptosis of RA-FLS cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 9 地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞中炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 9 Effect of momordin Ic on inflammatory factors in RA-FLS cells ($\bar{x} \pm s, n = 6$)



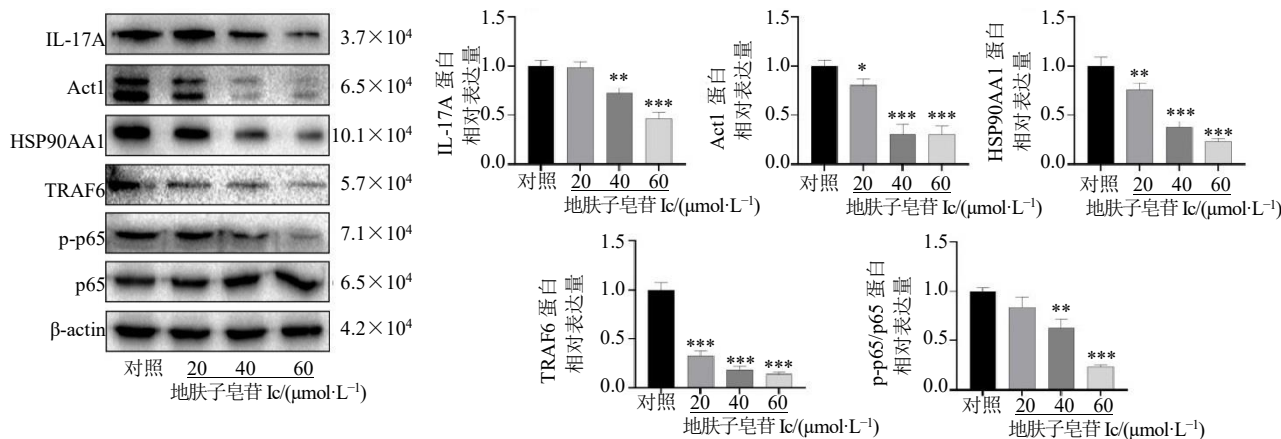
与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.

图 10 qRT-PCR 实验检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞中核心靶点 mRNA 表达影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 10 Effects of momordin Ic on the expression of core target mRNA in RA-FLS cells detected by qRT-PCR experiment ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

答在类风湿性关节炎的疾病活动性和严重程度中起重要作用^[18-20]。目前类风湿性关节炎的治疗已通过生物制药的使用发生了转变^[21]。随着传统

DMARDs 和生物制剂的联合使用,缓解病情目前已成为一个可实现的目标,特别是对于 DMARDs 无反应者和新诊断的类风湿性关节炎患者^[22]。因此,探



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$.
 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group.

图 11 Western blotting 检测地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞 IL-17/NF-κB 信号通路蛋白影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 11 Western blotting detection of the effect of momordin Ic on the IL-17/NF-κB signaling pathway proteins in RA-FLS cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

索针对类风湿性关节炎的药物是非常必要的。中药在过去几十年中一直是制药研究和开发最重要的主要资源之一，尤其是在自身免疫疾病的治疗方面。地肤子皂苷 Ic 是存在于地肤子等中药材中的五环三萜皂苷类化合物，已被证实是地肤子抗炎作用的主要有效成分，现代药理学研究发现其还具有抑制胃黏膜病变、促进胃肠蠕动、降低血糖等药理作用^[23]，但地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的机制尚不清楚。本研究使用网络药理学研究了地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的靶点以及相关信号通路，实验验证地肤子皂苷 Ic 对类风湿性关节炎治疗作用的推测。

本研究从 GSE55235 数据集、疾病数据库中筛选了 1 324、6 929 个类风湿性关节炎的潜在靶点，通过与药物数据库筛选获得的 387 个靶点交集，鉴定出了 45 个地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的潜在靶点，将 45 个潜在靶点进行 GO 富集分析结果显示，主要富集炎症反应的调节、免疫反应的激活和蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性，KEGG 富集分析揭示地肤子皂苷 Ic 治疗靶点主要富集在 IL-17、TNF、NF-κB 信号通路中，这些通路与炎症疾病密切相关，在类风湿性关节炎的进展中起着至关重要的作用^[24-25]。IL-17A 是 IL-17 家族中的一个关键效应分子^[26-27]，是最重要的参与者，因其具有高效能和高表达，驱动滑膜炎、软骨破坏和骨侵蚀的炎症过程。在机制上，IL-17A 与 IL-17RA 受体复合物结合，招募信号适配蛋白 Act1，激活 IKK 复合

物并诱导 NF-κB 信号通路的激活^[28-29]。IL-17A 介导的信号传导过程依赖于 Act1 的 E3 连接酶活性。NF-κB 是类风湿性关节炎中炎症、增生和关节破坏的关键调节因子^[30]。在被刺激的细胞中发现的最丰富的形式是 RelA/NF-κB1 (p65/p50) 异二聚体，通常被称为“经典”NF-κB。在未刺激的细胞中，NF-κB 以潜在形式存在于细胞质中，必须转位到细胞核才能发挥功能^[31]。最近的研究表明，异常激活的 NF-κB 有助于类风湿性关节炎的发病机制，促进滑膜成纤维细胞的增殖并抑制其凋亡，导致滑膜增生^[32]。本研究结果表明，地肤子皂苷 Ic 能通过抑制 RA-FLS 细胞中 IL-17、NF-κB 信号通路及其下游信号分子表达，有效地干扰滑膜细胞的信号传导，进一步抑制细胞增殖以及炎症因子表达。本研究还验证了地肤子皂苷 Ic 对 RA-FLS 细胞生物行为影响。在细胞凋亡方面通过 Annexin V/PI 染色实验证实了地肤子皂苷 Ic 诱导 RA-FLS 凋亡的功能，其具体的分子机制，如对关键凋亡执行蛋白与调控蛋白的影响，有待后续研究进一步阐明。提示该药物不仅抑制细胞增殖，还诱导细胞死亡，抑制炎症因子的表达，为地肤子皂苷 Ic 的抗风湿活性提供了进一步证据。

本研究将 45 个潜在靶点进行网络拓扑分析，筛选得到 6 个地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的核心靶点，分子对接结果显示，核心靶点与地肤子皂苷 Ic 结合良好，且细胞实验强调地肤子皂苷 Ic 能显著调控 6 个核心靶点的 mRNA 表达。PTPRC 作为跨膜蛋白酪氨酸磷酸酶，是免疫细胞活化与信

号转导的关键调控分子。在类风湿性关节炎中, PTPRC 通过去磷酸化作用, 参与 T 细胞共刺激信号调控, 影响 Th17 细胞的分化与功能^[33]。研究提出, PTPRC 在类风湿性关节炎患者体内的表达水平显著升高, 可能成为诊断类风湿性关节炎的潜在标志物, 也可能成为治疗该疾病的潜在靶点^[34]。SYK 是一种非受体酪氨酸激酶, 在免疫受体信号转导中发挥核心作用。在类风湿性关节炎中, SYK 通过介导 B 细胞、巨噬细胞及滑膜成纤维细胞等的异常活化, 驱动慢性炎症与关节破坏, 成为疾病进展的关键调节因子^[35]。IL-17 受体信号部分依赖 SYK 介导的酪氨酸磷酸化事件来放大 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路响应, 协同促进 IL-6、IL-8 等炎症因子产生^[36]。PPARG 是核受体超家族中的关键调节因子, 在类风湿性关节炎的免疫代谢调控中发挥重要作用。PPARG 通过招募 PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) 等分子, 修饰 IL-17 受体基因位点的组蛋白乙酰化状态, 影响 IL-17 信号敏感性^[37]。研究表明, PPARG 在区分类风湿性关节炎患者与健康对照组以及判断患者的病情活动度方面发挥着重要作用, 此外, 其也可能成为通过调节自噬机制来缓解类风湿性关节炎症状的新药靶点^[38]。EGFR 作为经典的受体酪氨酸激酶, 在巨噬细胞等免疫细胞中, EGFR 信号可被促炎因子反式激活, 进而放大炎症介质产生, 形成“炎症-增殖”恶性循环^[39]。其酪氨酸激酶活性可通过磷酸化作用, 调节 IKK 复合物或 I κ B α 的稳定性, 促进 NF- κ B 核转位。此过程与 IL-17 信号的下流事件 (如 Act1/ TRAF6 复合体形成) 存在显著协同效应^[40]。MMP9 作为锌依赖性内肽酶, 高效降解 IV 型胶原、明胶等基底膜核心成分, 破坏软骨-骨交界处结构, 促进滑膜血管翳向软骨下骨侵袭, 是导致进行性关节畸形的核心分子^[41]。同时 MMP9 通过降解 I κ B α , 非经典地促进 NF- κ B 持续活化, 形成一个正反馈循环, 不断放大 IL-17 等介导的炎症信号^[42]。CCL5 作为 CC 趋化因子家族的关键成员, 通过与其受体 CCR1、CCR3、CCR5 结合, 高效趋化记忆性 T 细胞、单核/巨噬细胞、嗜酸性粒细胞及树突状细胞浸润至滑膜组织, 是构成慢性炎症细胞浸润的基础。CCL5 与其受体结合后, 不仅激活经典的趋化信号, 还能激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、MAPK 等通路, 这些通路与 IL-17/NF- κ B 信号存在广泛的串扰, 协同促进炎症因子和基质金属蛋白酶

的暴发式产生^[43]。研究表明, 在类风湿性关节炎患者滑液和血清中, CCL5 水平与 IL-17、TNF- α 等细胞因子水平及疾病活动度呈正相关, 共同构成反映炎症强度的网络化生物标志物群^[44]。上述核心靶点均在类风湿性关节炎的发生发展中发挥着重要作用, 细胞实验证实地肤子皂苷 Ic 能有效调控核心靶点, 并验证了分子对接所提示的潜在直接相互作用, 从而从实验层面支撑了其多靶点作用的机制假说。借助分子对接以及细胞实验的验证, 本研究推测这 6 个核心基因可能是地肤子皂苷 Ic 治疗类风湿性关节炎的关键策略之一。

综上所述, 本研究通过网络药理学和细胞实验方法验证了地肤子皂苷 Ic 可能通过调控核心靶点以及 IL-17/NF- κ B 信号通路从而抑制 RA-FLS 细胞的增殖, 同时促进 RA-FLS 细胞的凋亡, 抑制细胞炎症因子的表达, 为类风湿性关节炎治疗相关方面的研究提供了一定的参考和借鉴作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Buckley B J, Ali U, Kelso M J, *et al.* The urokinase plasminogen activation system in rheumatoid arthritis: Pathophysiological roles and prospective therapeutic targets [J]. *Curr Drug Targets*, 2019, 20(9): 970-981.
- [2] 刘维, 陈娟娟, 陈常青, 等. 民族医药治疗类风湿关节炎的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6425-6436.
- [3] Di Matteo A, Bathon J M, Emery P. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019-2033.
- [4] Croft A P, Campos J, Jansen K, *et al.* Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis [J]. *Nature*, 2019, 570(7760): 246-251.
- [5] Mizoguchi F, Slowikowski K, Wei K, *et al.* Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 789.
- [6] Papadopoulou D, Roumelioti F, Tzaferis C, *et al.* Repurposing the antipsychotic drug amisulpride for targeting synovial fibroblast activation in arthritis [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(9): e165024.
- [7] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [8] Wang J, Han Y, Wang M, *et al.* Natural triterpenoid saponin momordin Ic suppresses HepG2 cell invasion via COX-2 inhibition and PPAR γ activation [J]. *Toxicol In Vitro*, 2020, 65: 104784.
- [9] Matsuda H, Dai Y, Ido Y, *et al.* Studies on *Kochia fructus*. V. antipruritic effects of oleanolic acid glycosides

- and the structure-requirement [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(11): 1231-1233.
- [10] Wang C, Zhou L Y, Han Z X, *et al*. Microneedle system carrying momordin Ic-loaded ROS-responsive hydrogel ameliorates psoriasis via targeted anti-inflammatory and reactive oxygen species (ROS)-scavenging mechanisms [J]. *Int J Pharm*, 2025, 676: 125530.
- [11] Yoo S R, Jeong S J, Lee N R, *et al*. Quantification analysis and *in vitro* anti-inflammatory effects of 20-hydroxyecdysone, momordin Ic, and oleanolic acid from the fructus of *Kochia scoparia* [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 339-344.
- [12] Zheng C W, Li D X, Zhan W F, *et al*. Downregulation of SENP1 suppresses LPS-induced macrophage inflammation by elevating Sp3 SUMOylation and disturbing Sp3-NF- κ B interaction [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(11): 7439-7448.
- [13] Zhou L R, Yang T, Zhang S J, *et al*. Targeting myeloid differentiation protein 2 ameliorates rheumatoid arthritis by inhibiting inflammation and ferroptosis via MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Mol Med*, 2025, 103(7): 821-836.
- [14] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [15] Zhao W B, Wang B Y, Li S, *et al*. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 558-560.
- [16] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [17] Chen J Q, Qi J, Chen C, *et al*. Tocilizumab-conjugated polymer nanoparticles for NIR-II photoacoustic-imaging-guided therapy of rheumatoid arthritis [J]. *Adv Mater*, 2020, 32(37): e2003399.
- [18] Gaffen S L. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(5): 365-370.
- [19] Gremese E, Tolusso B, Bruno D, *et al*. The forgotten key players in rheumatoid arthritis: IL-8 and IL-17 - unmet needs and therapeutic perspectives [J]. *Front Med*, 2023, 10: 956127.
- [20] Yap H Y, Tee S Z Y, Wong M M T, *et al*. Pathogenic role of immune cells in rheumatoid arthritis: Implications in clinical treatment and biomarker development [J]. *Cells*, 2018, 7(10): 161.
- [21] Buch M H. Defining refractory rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(7): 966-969.
- [22] Goll G L, Kvien T K. What next after biologic therapy fails in rheumatoid arthritis? [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1588-1589.
- [23] 蒋剑平, 沈小青, 范海珠. 地肤子化学成分及药理活性研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(12): 2704-2706.
- [24] Zhang C F, Weng Y Y, Wang H B, *et al*. A synergistic effect of triptolide and curcumin on rheumatoid arthritis by improving cell proliferation and inducing cell apoptosis via inhibition of the IL-17/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 112953.
- [25] Bishop E L, Gudgeon N, Fulton-Ward T, *et al*. TNF- α signals through ITK-Akt-mTOR to drive CD4⁺ T cell metabolic reprogramming, which is dysregulated in rheumatoid arthritis [J]. *Sci Signal*, 2024, 17(833): eadg5678.
- [26] Byravan S, Samarasinghe H, Yuan J S J, *et al*. From bench to bedside-is there a role of IL-17 drugs in rheumatoid arthritis? [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2024, 33(6): 591-600.
- [27] Tang M J, Lu L Y, Yu X J. Interleukin-17A interweaves the skeletal and immune systems [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 625034.
- [28] Qian Y C, Liu C N, Hartupee J, *et al*. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
- [29] Monin L, Gaffen S L. Interleukin 17 family cytokines: Signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4): a028522.
- [30] Makarov S S. NF-kappa B in rheumatoid arthritis: A pivotal regulator of inflammation, hyperplasia, and tissue destruction [J]. *Arthritis Res*, 2001, 3(4): 200-206.
- [31] Liu T, Zhang L Y, Joo D H, *et al*. NF- κ B signaling in inflammation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17023.
- [32] Baito Q N, Jaafar H M, Mohammad T A M. Piperine suppresses inflammatory fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis patients via NF- κ B inhibition [J]. *Cell Immunol*, 2023, 391-392: 104752.
- [33] de Araújo J L F, de Almeida I M, Dos Santos Rodrigues P A S, *et al*. Polymorphisms in STAT4 and PTPRC genes in rheumatoid arthritis: A Brazilian study and meta-analysis of susceptibility and TNFi response [J]. *Immunol Res*, 2025, 73(1): 162.
- [34] Hou Y W, Yang Z C, Ma J S, *et al*. Identification of PTPRC as a potential serum biomarker in rheumatoid arthritis

- using bioinformatics analysis and molecular docking [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 152: 114393.
- [35] Llop-Guevara A, Porras M, Cendón C, *et al.* Simultaneous inhibition of JAK and SYK kinases ameliorates chronic and destructive arthritis in mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 356.
- [36] Prajapati P, Doshi G. An update on the emerging role of Wnt/ β -catenin, SYK, PI3K/AKT, and GM-CSF signaling pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(17): 1298-1316.
- [37] Cheng F Y, Dai Z, Zhang J L. TMEM132C and LIPE protein molecules drive synovial hyperplasia via the PPAR γ signaling axis: Mechanistic insights into core pathogenic proteins in rheumatoid arthritis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 309(Pt 3): 143027.
- [38] Geng Q S, Xu J H, Cao X X, *et al.* PPARG-mediated autophagy activation alleviates inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2024, 146: 103214.
- [39] Sabbah D A, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834.
- [40] Dutta A, Hung C Y, Chen T C, *et al.* An IL-17-EGFR-TRAF4 axis contributes to the alleviation of lung inflammation in severe influenza [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 600.
- [41] Foroughi F, Keshavarz Sadegh R, Khalaji M, *et al.* Association between matrix metalloproteinase-9-1562C/T gene polymorphism and MMP-9 serum level in rheumatoid arthritis [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2024, 45(4): 362-381.
- [42] Li G Q, Zhang Y, Qian Y Y, *et al.* Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway [J]. *Mol Immunol*, 2013, 53(3): 227-236.
- [43] Luterek-Puszyńska K, Malinowski D, Paradowska-Gorycka A, *et al.* CD28, CTLA-4 and CCL5 gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(5): 1129-1135.
- [44] Yang M H, Wu F X, Xie C M, *et al.* Expression of CC chemokine ligand 5 in patients with rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity and medication [J]. *Chin Med Sci J*, 2009, 24(1): 50-54.

[责任编辑 高源]