

## 网络药理学及动物实验探究黄精水提物抗高尿酸血症的药效物质基础及作用机制

吴林菁<sup>1,2</sup>, 杨伦智<sup>1,2</sup>, 杜强<sup>3</sup>, 吴沙<sup>1,2</sup>, 肖婷<sup>1,2</sup>, 张阿伟<sup>1,2</sup>, 周雪<sup>1,2\*</sup>

1. 贵州医科大学 药学院, 贵州省特色天然药物资源高效利用工程中心, 中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 贵州 贵阳 561113

2. 贵州医科大学 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 561113

3. 贵州省水产研究所, 贵州 贵阳 550025

**摘要:** 目的 通过网络药理学方法探究黄精水提物(PKAE)抗高尿酸血症(HUA)的药效物质基础及作用机制。方法 基于网络药理学, 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)预测黄精活性成分的作用靶点, 运用 GeneCards 和 OMIM 数据库检索与 HUA 相关的疾病靶点。采用 Cytoscape 3.6.2 构建拓扑图, 利用 DAVID 平台对黄精治疗 HUA 的靶点进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。运用 AutoDockTool (1.5.6) 软件进行分子对接, 预测主要化合物与关键靶点的结合度。通过 ip 氧嗪酸钾建立小鼠 HUA 模型, 设对照组、模型组、别嘌呤醇( $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组、苯溴马隆( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组及 PKAE 高、低剂量( $15.6, 7.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组, 以 PKAE 进行干预, 并且检测血清中尿酸、肌酐值。结果 网络药理学筛选的核心靶点 4 个, 分别为 JUN、TNF、TP53、PPARG, 对应活性成分为黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇、薯蓣皂苷元、异甘草素等。KEGG 通路分析提示 PKAE 可能通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、白细胞介素(IL)-17、血管内皮生长因子(VEGF)等信号通路发挥治疗作用, PPARG 可能为其关键靶点。药效实验表明, 与模型组比较, PKAE 高、低剂量组都能显著( $P < 0.05$ )降低小鼠血清中尿酸与肌酐的含量。结论 黄精可通过多种活性成分(如芹菜素、黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇等)作用于 PPARG 等靶点, 调控 NF- $\kappa$ B、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等炎症和代谢相关通路, 降低尿酸和肌酐水平, 从而发挥抗 HUA 作用。

**关键词:** 黄精; 高尿酸血症; 网络药理学; 分子对接; 黄芩素;  $\beta$ -谷甾醇; PPARG

**中图分类号:** R285.5    **文献标志码:** A    **文章编号:** 1674-6376(2026)02-0526-11

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.013

## Exploring pharmacodynamic substance basis and mechanism of action of aqueous extract of *Polygonatum kingianum* in anti-hyperuricemia using network pharmacology and animal experimental

WU Linjing<sup>1,2</sup>, YANG Lunzhi<sup>1,2</sup>, DU Qiang<sup>3</sup>, WU Sha<sup>1,2</sup>, XIAO Ting<sup>1,2</sup>, ZHANG Awei<sup>1,2</sup>, ZHOU Xue<sup>1,2</sup>

1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University & Engineering Center for Efficient Utilization of Characteristic Natural Drug Resources in Guizhou Province & State Key Laboratory of Exploration and Utilization of Bioactive Constituents in Traditional Chinese Medicine, Guiyang 561113, China

2. State Key Laboratory of Medicinal Plant Function and Utilization Co-constructed by the Province and the Ministry, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China

3. Guizhou Fishery Research Institute, Guiyang 550025, China

**Abstract: Objective** The method of network pharmacology was used to explore the material basis and mechanism of *Polygonatum kingianum* (PKAE) against hyperuricemia. **Methods** Based on network pharmacology, the target of active components of *P. kingianum* was predicted by TCMSP database, and the disease targets related to hyperuricemia were searched by GeneCards and OMIM database. Cytoscape3.6.2 was used to construct the topology map, and GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were

收稿日期: 2025-10-25

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 389; 黔科合支撑[2023]一般 046; 黔科合支撑[2020]4Y104; 黔科合基础-ZK[2023]一般 310); 贵州省科技创新基地(黔科合中引地(2023) 003); 贵州省高层次创新型人才百层次人才(黔科合平台人才-GCC(2023) 048)

作者简介: 吴林菁, 女, 副教授, 主要从事中药、民族药活性成分及药效物质基础研究。E-mail: 445839351@qq.com

\*通信作者: 周雪, 女, 副教授, 主要从事药物新剂型与质量控制研究。E-mail: 393043101@qq.com

carried out on the target of *P. kingianum* in the treatment of hyperuricemia by DAVID platform. The molecular docking was carried out by AutoDockTool (1.5.6) software to predict the binding degree between the main compounds and the key targets. The mouse HUA model was established by intraperitoneal injection of potassium oxazinate. The mice were divided into blank group, model group, allopurinol (40 mg·kg<sup>-1</sup>) group, benzboromarone (20 mg·kg<sup>-1</sup>) group, high and low dose (15.6, 7.8 g·kg<sup>-1</sup>) PKAE groups. PKAE was used to intervene, and the values of uric acid (UA) and creatinine (Cr) in serum were measured. **Results** The four core targets screened by network pharmacology were JUN, TNF, TP53 and PPARG, respectively, and the corresponding active components were baicalein,  $\beta$ -sitosterol, diosgenin, isoglycyrrhizin and so on. It is predicted that the main pathways of PKAE in the treatment of hyperuricemia were MAPK signal pathway, NF- $\kappa$ B signal pathway, IL-17 signal pathway, vascular endothelial growth factor signal pathway and so on. It is predicted that PPARG is the main target of PKAE in the treatment of hyperuricemia. Through the efficacy experiment, compared with the model group, PKAE high and low dose group can significantly reduce the contents of Cr and UA in serum of mice. **Conclusion** PKAE can reduce serum UA and creatinine in hyperuricemic mice. Its active components may be apigenin, baicalein,  $\beta$ -sitosterol, diosgenin, isoliquiritigenin. Its mechanism may be to inhibit the inflammatory molecular pathways such as NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$ , activate the target of PPARG protein, inhibit the expression of MAPK signal pathway, reduce the value of UA and creatinine in blood, and reduce the inflammatory reaction caused by UA, reduce the inflammatory reaction caused by UA and achieve the purpose of treating hyperuricemia.

**Key words:** *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.; hyperuricemia; network pharmacology; molecular docking; baicalein; beta-sitosterol; PPARG

高尿酸血症 (HUA) 是人体血液中尿酸 (UA) 异常升高的代谢性疾病<sup>[1-2]</sup>。HUA 是指空腹状态下血 UA 浓度男性 $>420 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、女性 $>360 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[3-4]</sup>。饮食中摄入大量富含嘌呤和脂肪类食物, 是 HUA 发病率升高的原因之一。当生成的 UA 量大于人体能够排泄的最大量时, 体内多余的 UA 会形成单钠尿酸盐结晶 (MSU) 沉积在关节腔或软组织中, 引发炎症反应, 导致痛风<sup>[5]</sup>。由于西医临床使用抗 HUA 药物黄嘌呤氧化酶 (XOD) 抑制剂 (别嘌呤醇等)、尿酸盐转运体 (URAT1) 抑制剂 (苯溴马隆等) 和尿酸氧化酶类似物 (拉布立酶)<sup>[6]</sup>的不良反应较大 (别嘌呤醇会导致胃肠道反应和罕见严重皮肤不良反应, 苯溴马隆导致严重的肝损伤)<sup>[7-8]</sup>。因此, 目前越来越多研究关注不同中药材对于 HUA 的治疗效果。

黄精 *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl. 在中医古籍中主要用于调补脾肾、化痰祛浊、活血通络, 并用于湿热内蕴等证候的调理<sup>[9-11]</sup>。黄精的干燥根茎能补气养阴, 健脾、润肺、益肾<sup>[12]</sup>。黄精中含有糖类、甾体皂苷、黄酮、苯丙素类、生物碱类等化学成分<sup>[13-14]</sup>。现代药理研究表明, 黄精具有调节免疫系统, 保护肝脏和肾脏、增强记忆能力、抗氧化、抗炎、保护心血管系统、降血糖、调血脂、治疗骨质疏松、改善造血功能等多种药理作用<sup>[14-16]</sup>。已有研究表明以黄精为配伍方剂具有良好治疗 HUA 的效果, 表明黄精具有抗 HUA 的作用<sup>[17-18]</sup>。

网络药理学整合系统生物学、基因组学、蛋白组

学等多学科技术, 通过构建“药物-靶点-疾病”网络, 揭示药物作用机制, 与中医药整体观高度契合<sup>[19-21]</sup>。基于“疾病-靶点-基因-药物”相互作用网络的基础上, 通过网络分析, 系统地分析和预测药材对疾病网络的干预与影响, 揭示药物活性成分协同作用, 具有整体性、系统性的特点与中医药整体观与辩证论治的原则不谋而合<sup>[21]</sup>, 与中药多成分、多途径、多靶点的协同作用原理相符, 为中医药现代化研究提供方向。

目前关于黄精治疗 HUA 的研究很少, 尚不十分明确黄精治疗 HUA 的作用机制及药效物质基础, 因此本课题在利用网络药理学预测黄精治疗 HUA 作用基础上, 采用 ip 氧嗪酸钾建立小鼠 HUA 模型, 探讨黄精对 HUA 小鼠的治疗作用及其药效物质基础及作用机制<sup>[2]</sup>。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

雄性 SPF 级昆明种小鼠, 体质量 (20±2) g, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司, 生产许可证号 SCXK (京) 2019-0010。动物实验方案经贵州医科大学伦理委员会审查批准 (伦理编号 2100158)。

### 1.2 药材与试剂

试验样品收集于贵州省天柱县清浪村, 经贵州民族大学民族医药学院王祥培教授鉴定为百合科植物滇黄精 *P. kingianum* Coll. et Hemsl. 的干燥根茎。氧嗪酸钾盐 (批号 A2003023, 质量分数 $\geq 98\%$ ), 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 别嘌呤醇

(批号 2021302, 药用级), 购自合肥久联制药有限公司; 苯溴马隆(批号 1907932, 药用级), 购自德国赫曼大药厂; 肌酐(Cr)试剂盒(批号 20211228)和 UA 试剂盒(批号 20211228)均购自南京建成生物研究工程所。

### 1.3 仪器

H1-16KR 高速冷冻离心机(湖南可成仪器设备有限公司); ME104/02 电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); VARIOSKAN LUX 3020-426 多功能酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司); DK-98-II 电热水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司); KQ-300DZ 数控超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 200427 注射器(圣光医用制品股份有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 基于网络药理学的黄精抗 HUA 药效物质筛选

**2.1.1 活性成分筛选** 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3)进行黄精的化学成分与靶点的收集, 根据口服利用度(OB)  $\geq 20\%$ 且类药性(DL)  $\geq 0.12$  的 2 个 ADME(Absorption、Distribution、Metabolism、Excretion)属性值进行活性成分初步筛选以获得活性化合物, 并且通过筛选的活性化合物进行靶点收集。通过 TCMSP 数据库筛选出的黄精活性成分与对应靶点。建立活性成分与活性成分治疗的靶点分子, 通过 Uniprot 蛋白数据库(<https://www.uniprot.org>)对筛选后的蛋白靶点进行标准化规范, 去掉未标准的靶点蛋白。

**2.1.2 疾病靶点的筛选** 以“hyperuricemia”为关键词, 利用 OMIM(<https://www.omim.org>)、Genecards(<https://www.genecards.org/>)数据库进行疾病靶点的收集, 合并不同数据库的靶点信息, 删除重复的靶点蛋白, 建立疾病靶点数据库。

**2.1.3 建立疾病靶点与药物靶点交联网络** 将“2.1.1”项中收集的活性成分治疗的潜在靶点与“2.1.2”项中收集得到的 HUA 疾病靶点进行交联, 运用 Venn (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>) 构建活性成分治疗 HUA 的潜在靶点的 Venn 图, 并且根据 Venn 图筛选出黄精活性成分治疗 HUA 的潜在靶点, 下载 Venn 网站运行的数据, 将下载的数据导入 Cytoscape 3.8.2 软件, 构建“HUA-疾病靶点-化学成分-黄精”的网络拓扑图。

**2.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建** 将筛选出来的黄精活性成分治疗 HUA 的潜在靶点导

入 STRING (<https://string-db.org>), 在 Organism 选项中选择“Homo sapiens”, 获得 PPI 图。并下载 STRING 数据库中运行的蛋白与蛋白之间的关系数据及 PPI 图。

**2.1.5 关键靶点的筛选** 将 PPI 关系数据导入 Cytoscape (3.8.2) 软件, 运用 Cytoscape (3.8.2) 中的内置插件 cytoNAC 进行运算, 以 PPI 网络的网络拓扑学特征属性值, 包括度(degree)值、紧密度中心性(CC)、介度中心性(BC) 3 个特征属性值来进行筛选, 以上述 3 个特征属性值进行筛选, 从大到小排序, 选择前 4 个为黄精治疗 HUA 的关键靶点, 并导出数据。

**2.1.6 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析** 将筛选的黄精治疗 HUA 的潜在靶点蛋白进行整理, 导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov>) 数据库, 在“Select Identifier”选项中选择“OFFICIAL\_GENE\_SYMBOL”, 在“Select species”选项中选择“Homo sapiens”, 接下来勾选“Gene List”并提交, 待软件运行结束, 即可下载 GO 中生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)数据和在 Pathways 中下载 KEGG\_Pathway 数据, GO 富集与 KEGG 通路分析以  $P$  值  $\leq 0.05$  为筛选标准, 进行数据筛选, 并且根据  $P$  值选取前 20 个进行 GO 富集与 KEGG 通路分析。以微生信网站(<http://www.bioinformatics.com.com.cn/>)进行 KEGG 通路分析和 GO 富集分析可视化。

**2.1.7 分子对接** 将筛选出来的黄精治疗 HUA 的关键靶点蛋白通过 PDB 蛋白数据库(<http://www.rcsb.org>)以获取核心靶点蛋白的 3D 结构, 再利用 ZINC 数据库(<https://zinc.docking.org>)以获取主要化合物的分子 MOL2 结构, 将下载下来的靶点蛋白的 3D 结构导入 Pymol 软件, 去掉关键靶点蛋白分子 3D 结构中带有的水分子和配体, 重新保存为所需要的 3D 结构, 将处理过后的关键靶点蛋白分子 3D 结构和主要的化学成分 mol2 结构导入 AutoDockTools (1.5.6) 软件, 进行分子对接, 对接结束后导入 Pymol 软件进行对接结果的可视化。

### 2.2 黄精水提物(PKAE)抗 HUA 药效学研究

**2.2.1 药材提取与制备** 取经鉴定符合《中国药典》(2020 年版)规定的滇黄精药材, 置于 50 °C 鼓风干燥箱中烘至恒定质量, 粉碎后过 40 目筛备用。精密称取该药粉 40 g, 加入 10 倍量蒸馏水, 于 80 kHz

条件下超声提取 30 min, 滤过。滤渣再加入 8 倍量蒸馏水, 重复超声提取 30 min, 滤过。合并 2 次滤液, 减压浓缩至浸膏状, 随后于 60 ℃ 真空干燥至恒质量, 精密称定并计算浸膏得率在 49.67%~55.23%。精密称取适量浸膏, 加入无菌 0.9% 氯化钠溶液溶解, 配制成每 1 毫升分别相当于原药材 1.56 g 和 0.78 g 的溶液, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过除菌后, 于 4 ℃ 避光保存备用。

**2.2.2 造模与分组<sup>[2]</sup>** 取 60 只 SPF 级昆明种雄性小鼠, 随机分为对照组、模型组、别嘌呤醇(阳性药, 40 mg·kg<sup>-1</sup>)组、苯溴马隆(阳性药, 20 mg·kg<sup>-1</sup>)组和 PKAE 高、低剂量(15.6、7.8 g·kg<sup>-1</sup>)组<sup>[11,20-21]</sup>, 共 6 个组别, 每组 10 只。

每日上午 8:30 ip 氧嗪酸钾盐(250.00 mg·kg<sup>-1</sup>), 对照组 ip 等量 0.9% 氯化钠溶液。给药 1 h 后, 对照组和模型组 ig 给予等量 0.9% 氯化钠溶液(每 10 克 0.1 mL), 别嘌呤醇组 ig 给予别嘌呤醇水溶液, 苯溴马隆组给予苯溴马隆水溶液, 给药组分别 ig 给予不同剂量的 PKAE, 连续给药 7 d<sup>[22]</sup>。

**2.2.3 样本收集与检测** 第 7 天给药后 1 h, 采用摘眼球取血法收集小鼠血液, 室温放置 30 min, 放入

离心机, 离心条件为 4 ℃, 4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取血清, 置于 4 ℃ 保存; 取血结束后, 采用颈椎脱臼法处死小鼠。

**2.2.4 小鼠血清指标检测** 取小鼠血清样本, 用酶比色法测定 UA、Cr 水平。

**2.2.5 统计学分析方法** 数据处理结果用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS17.0 统计软件进行实验数据统计, 多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 基于网络药理学的药效物质筛选结果

**3.1.1 黄精化学成分的搜索及筛选** 经 TCMSP 数据库检索共获得黄精成分 38 个, 根据 OB $\geq 30\%$ 、DL $\geq 0.18$  筛选后得到 18 个活性成分(表 1)。

**3.1.2 疾病及黄精成分对应靶点的收集** 使用 TCMSP 数据库对所得的 18 个化学成分进行药物靶点的筛选, 其中有 15 个成分有对应靶点, 共得 279 个靶点, 去掉重复靶点, 剩下 136 个靶点, 3 个化学成分无对应靶点, 所以将这 3 个化学成分排除。使用 Gene cards 和 OMIM 数据库对 HUA 对应靶点进行检索, 检索得到 779 个疾病靶点。使用 Venn 数

表 1 TCMSP 中筛选的黄精化学成分

Table 1 Chemical constituents of *Polygonati Rhizoma* screened in TCMSP

Mol ID	化合物名称	OB/%	DL
MOL001789	异甘草素(isoliquiritigenin)	85.32	0.15
MOL001792	二氢杨梅素(dihydromyricetin, DVF)	32.76	0.18
MOL002714	黄芩素(baicalein)	33.52	0.21
MOL002959	3'-甲氧基大豆昔元(3'-methoxydaidzein)	48.57	0.24
MOL000357	谷甾醇葡萄糖昔(sitogluside)	20.63	0.62
MOL000358	β-谷甾醇(β-sitosterol)	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75
MOL003889	甲基原薯蓣皂昔(methylprotodioscin)	35.12	0.86
MOL000436	(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮[(Z)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one]	87.51	0.15
MOL004941	(2R)-7-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并吡喃-4-酮[(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one]	71.12	0.18
MOL000546	薯蓣皂昔元(diosgenin)	80.88	0.81
MOL006331	4',5-二羟基黄酮(4',5-dihydroxyflavone)	48.55	0.19
MOL000008	芹菜素(apigenin)	23.06	0.21
MOL009755	2-吖啶羧酸(2-acridinecarboxylic acid)	72.86	0.16
MOL009760	西伯利亚皂昔 A(sibiricoside A)	35.26	0.86
MOL009763	(+)-丁香脂素-O-β-D-葡萄糖昔[(+)-syringaresinol-O-β-D-glucoside]	43.35	0.77
MOL009765	(Z)-6-十九碳烯酸[(Z)-nonadec-6-enoic acid]	31.88	0.17
MOL009766	中华辽宁碱1(zhonghualiaojine 1)	34.72	0.78

数据库对疾病和药物成分所对应的靶点进行分析,绘制得到 Venn 图(图 1),得到黄精治疗 HUA 的潜在靶点 43 个。将筛选所得药物成分对应的靶点导入 Cyoscep3.3.1 软件构建“疾病-化学成分-靶标-药物”网络拓扑图(图 2)。

**3.1.3 PPI 网络的构建** 以黄精治疗 HUA 的潜在靶点为基础, 将数据导入 STRING 数据库, 得出 PPI 图, 去除没有相互连接的靶点。见图 3。

为进一步筛选出黄精治疗 HUA 的核心靶点蛋白, 本研究对已构建的“成分-靶点”网络进行了网络拓扑学分析。将 STRING 数据库的 PPI 数据导入

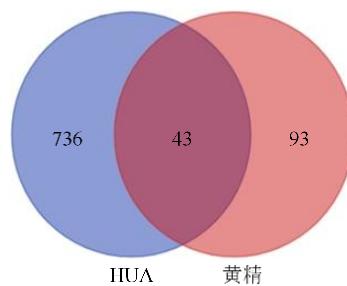


图 1 HUA 靶点与黄精化学成分对应靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of targets corresponding to HUA targets and chemical components of *Polygonati Rhizoma*

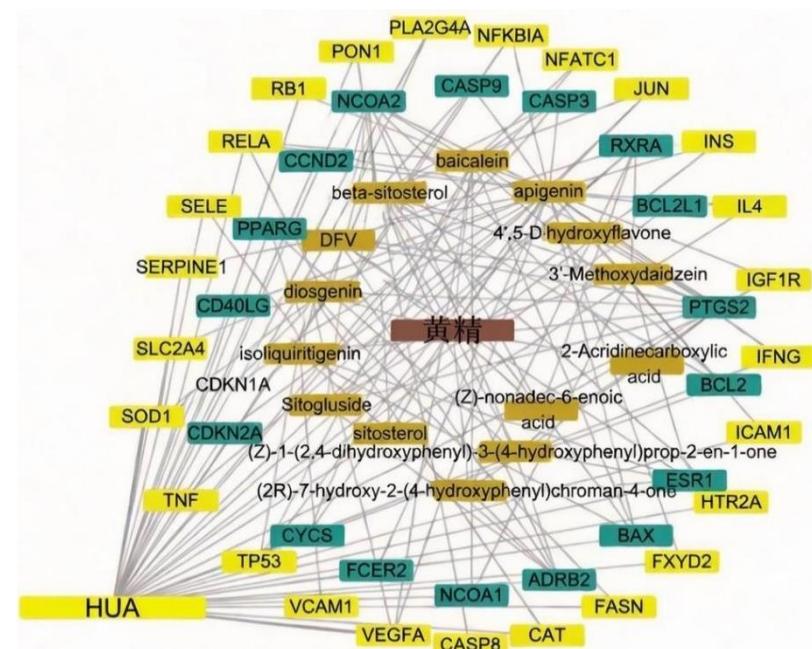


图 2 “HUA-疾病靶点-化学成分-黄精” 网络拓扑图

**Fig. 2 “HUA-disease target-chemical composition- *Polygonati Rhizoma*” network topology chart**

Cytoscape 3.8.2 软件，并应用 cyto-NCA 插件计算网络中每个靶点节点的拓扑学参数，主要包括度中心性 (DC)、介数中心性 (BC) 和接近中心性 (CC)，将拓扑学参数作为筛选指标并排序。核心靶点的筛选条件设定为 2 步筛选法：(1) 初步筛选：首先，计算网络中所有靶点节点的 DC、BC、CC 的平均值。筛选出同时满足  $DC >$  网络平均 DC 值、 $BC >$  网络平均 BC 值、且  $CC >$  网络平均 CC 值的靶点。满足此条件的靶点被认为是网络中拓扑属性较为重要的候选核心靶点；(2) 精筛选与排序：将通过初步筛选的候选靶点，按照其 degree 值进行降序排列，最终选取排名前 4 位的靶点蛋白作为核心靶点，用于后续的分析和验证，筛选结果如表 2 所示。

**3.1.4 GO 及 KEGG 通路富集分析** 将获得的黄精与 HUA 共同靶点导入 DAVID 数据库, 下载分析数据, KEGG 分析结果表明, 黄精治疗 HUA 的信号通路主要包括肝炎 B (hepatitis B)、细胞凋亡 (apoptosis)、癌症相关通路 (pathways in cancer)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、p53 信号通路 (p53 signaling pathway)、弓形虫病 (toxoplasmosis)、小细胞肺癌 (small cell lung cancer)、HTLV-1 感染 (HTLV-1 infection)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、NF- $\kappa$ B 信号通路 (NF- $\kappa$ B signaling pathway)、前列腺癌 (prostate cancer)、病毒致癌 (viral carcinogenesis)、EB 病毒感染 (epstein-barr virus infection)、洛氏菌病 (legionellosis)、HIF-1

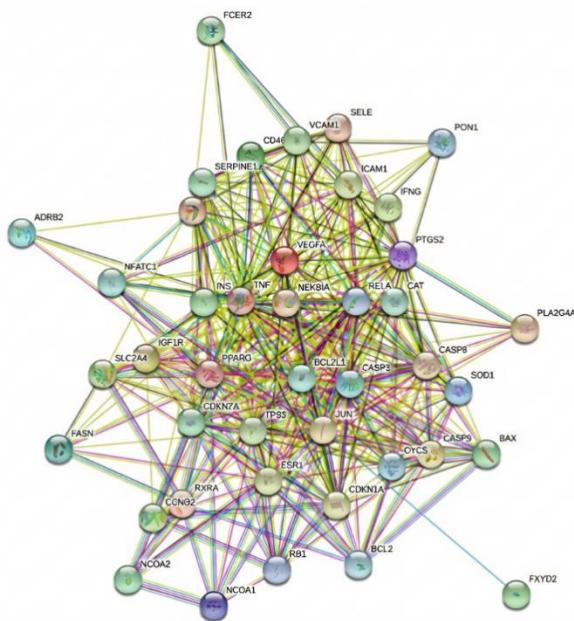


图3 PPI图  
Fig. 3 PPI diagram

信号通路 (HIF-1 signaling pathway)、结直肠癌 (colorectal cancer)、T 细胞受体信号通路 (T cell receptor signaling pathway)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 以及利什曼病 (Leishmaniasis)。再以  $P \leq 0.01$  作为筛选条件, 并且以  $P$  值为排序选项进行排序, 选取前 20 个数据, 在微生信网站进行 KEGG 富集分析, 这些通路的富集计数介于 6~12, 显著性以  $-\lg P$  表示, 并通过气泡图颜色从绿色到红色逐渐增强。见图 4。KEGG 分析结果表明, 黄精治疗 HUA 的信号通路主要包括脂质和动脉粥样硬化、癌症途径、p53 信号通路、IL-17 信号通路等。

为系统阐明黄精治疗 HUA 的潜在靶点所参与的生物学功能, 以  $P$  值  $\leq 0.01$  作为筛选条件, 并且以  $P$  值为排序选项进行排序, 选取前 20 个数据, 在微生信网站进行 GO 富集分析, 如图 5~7 所示。该分析从 CC、MF 和 BP 3 个维度, 揭示黄精发挥

表2 Cyto-NAC 筛选的前 4 个靶点蛋白  
Table 2 Top four target proteins screened by cyto-NAC

序号	蛋白	Degree	BC	CC
1	JUN (Transcription factor AP-1)	35	153.729 32	0.872 340 44
2	TNF (Tumor necrosis factor)	35	122.708 28	0.872 340 44
3	TP53 (Cellular tumor antigen p53)	34	81.446 99	0.854 166 70
4	PPARG(PPAR $\gamma$ )	34	115.250 92	0.854 166 70

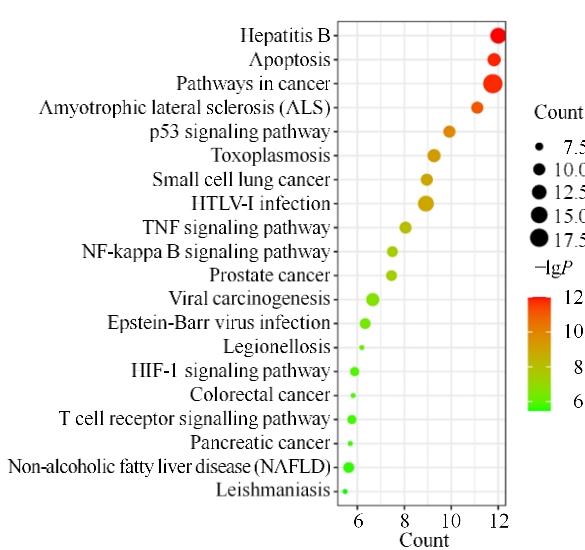


图4 黄精治疗 HUA 的 KEGG 通路分析  
Fig. 4 KEGG pathway analysis of *Polygonati Rhizoma* in treatment of HUA

药效的物质基础和作用机制。

在 CC 层面, 富集分析结果显示, 黄精抗 HUA 的潜在靶点显著定位于质膜外侧 (external side of plasma membrane)、细胞溶胶 (cytosol)、细胞外空间 (extracellular space)、核染色质 (nuclear chromatin) 以及膜筏 (membrane raft)。这一空间分布特征提示, 黄精的活性成分可能通过作用于细胞膜表面的受体或转运蛋白, 并深入细胞溶胶影响关键酶的活性, 同时通过调节核染色质来影响基因表达, 从而多位点、系统性地干预 HUA 的病理生理过程。

在 MF 层面, 分析鉴定出的靶点功能高度集中于各类“结合”活性。显著富集的条目包括相同蛋白质结合 (identical protein binding)、转录因子结合 (transcription factor binding)、蛋白质同源二聚化活性 (protein homodimerization activity)、酶结合 (enzyme binding)、蛋白酶结合 (protease binding)、蛋白质复合物结合 (protein complex binding) 以及

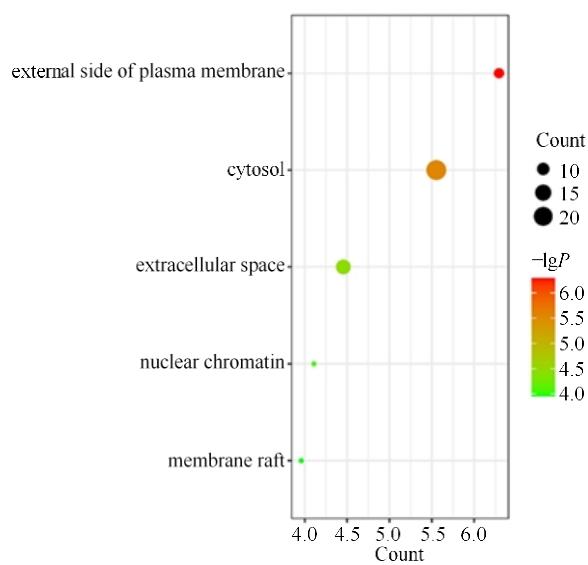


图 5 黄精治疗 HUA 的 GO-CC 富集分析

Fig. 5 GO-CC enrichment analysis of *Polygonati Rhizoma* in treatment of HUA

NF- $\kappa$ B 结合 (NF- $\kappa$ B binding)。这些结果表明, 黄精的药理作用是通过广泛的 PPI 网络实现的, 特别是其与转录因子 (如 NF- $\kappa$ B) 和关键酶的结合能力, 提示其在调控炎症信号通路和嘌呤代谢通路方面具有核心作用, 这正是治疗 HUA 及其并发症 (如痛风性关节炎) 的关键环节。

在 BP 层面, 富集结果进一步明确上述分子功能的宏观生物学效应。黄精的靶点显著参与了对药物的反应 (response to drug)、RNA 聚合酶II启动子的转录正调控 (positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic

process) 以及卵泡发育 (ovarian follicle development) 等多个过程。这表明黄精不仅能调控基因的转录活性, 还可能通过抑制由 HUA 诱导的细胞凋亡, 对肾脏等靶器官起到保护作用。这些过程共同指向黄精通过调节基因表达、抑制炎症和细胞损伤, 来综合应对 HUA 复杂的病理机制。

基于网络药理学的 GO 功能富集分析, 系统揭示黄精治疗 HUA “多成分、多靶点、多通路”的作用特征。研究表明, 黄精的活性成分主要作用于细胞溶胶与质膜等关键区域的靶点蛋白。在分子水平上, 其通过与酶、转录因子 (特别是 NF- $\kappa$ B) 等功能蛋白的结合, 发挥其核心药理活性。这些分子事件最终整合表现为对基因转录、细胞凋亡、炎症反应等关键生物学过程的系统性调控, 从而实现降低 UA 水平、抑制炎症反应、保护靶器官的综合治疗效果。本研究为阐释黄精抗 HUA 的科学内涵提供了理论依据, 并为后续的实验验证与新药开发指明了具体方向。

### 3.2 分子对接结果

将 PPI 数据导入 cytoscape 软件, 运用插件 cyo-NCA 插件进行分析, 将筛选出来的 4 个靶点蛋白与黄精化学成分对应蛋白进行筛选。见表 3。共有 7 种化学成分与筛选出来的 4 个靶点蛋白相对应, 分别为芹菜素、黄芩素、 $\beta$  谷甾醇、薯蓣皂苷元、异甘草素、3'-甲氧基大豆苷元、(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮。靶点蛋白分别为转录因子 AP-1、肿瘤坏死因子、细胞肿瘤抗原 p53、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 。分子对接结果见图 8 和表 4。

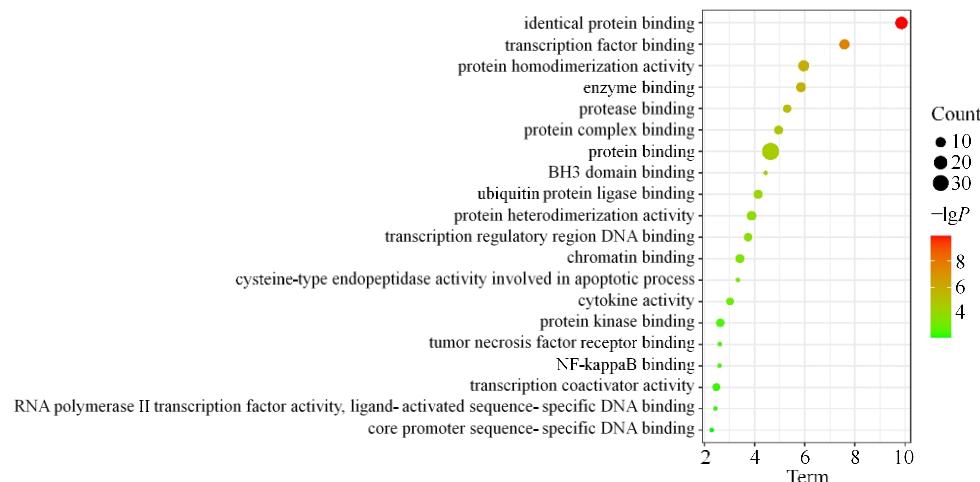


图 6 黄精治疗 HUA 的 GO-MF 富集分析

Fig. 6 GO-MF enrichment analysis of *Polygonati Rhizoma* in treatment of HUA

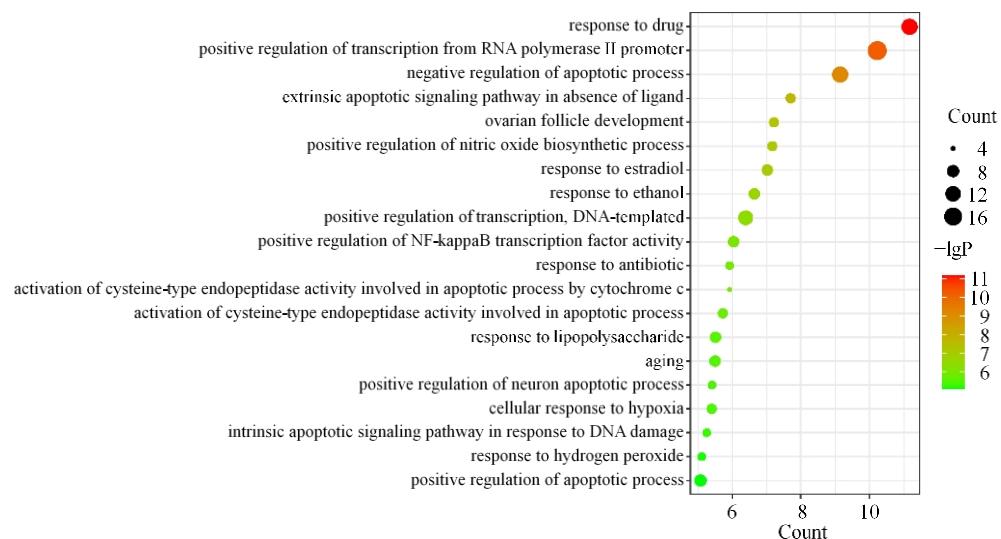


图7 黄精治疗 HUA 的 GO-BP 富集分析

Fig. 7 GO-BP enrichment analysis of *Polygonati Rhizoma* in treatment of HUA

### 3.3 PKAE 对 HUA 小鼠血清指标的影响

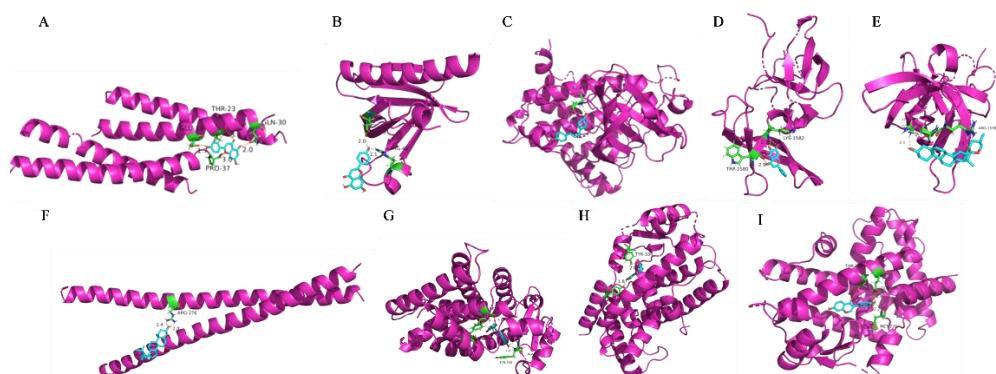
**3.3.1** PKAE 对 HUA 小鼠血清 UA 的影响 结果如表 5 所示, 与对照组相比, 模型组的 UA 显著升高 ( $P<0.01$ ), 显示 HUA 小鼠造模成功; 与模型组相比, 别嘌呤醇组、PKAE 高、低剂量组的 UA 明显降低 ( $P<0.01$ ); PKAE 高、低剂量组 UA 值均低于阳性药别嘌呤醇和苯溴马隆组。

**3.3.2** PKAE 对 HUA 小鼠血清 Cr 的影响 结果如表 6 所示, 与对照组相比, 模型组的 Cr 显著升高 ( $P<0.01$ ), 显示 HUA 小鼠造模成功; 与模型组相比, 苯溴马隆组、PKAE 高、低剂量组的 UA 显著降低, 别嘌呤醇组 Cr 未见显著变化 ( $P>0.05$ ), 与其抑制 UA 生成、对肾功能影响有限的药理学机制一致<sup>[6]</sup>。

表3 筛选靶点蛋白对应黄精化学成分

Table 3 Chemical components of *Polygonati Rhizoma* corresponding to screening target proteins

基因名称	化合物
JUN	β-谷固醇
JUN	芹菜素
TNF	芹菜素
TP53	黄芩素
TP53	薯蓣皂苷元
TP53	芹菜素
PPARG	异甘草素
PPARG	3'-甲氧基黄豆苷元
PPARG	(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮



A-芹菜素-AP-1; B-芹菜素-p53; C-芹菜素-TNF-α; D-黄芩素-p53; E-薯蓣皂苷元-p53; F-β-谷甾醇-AP-1; G-PPARγ-异甘草素; H-PPARγ-(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮; I-PPARγ-3'-甲氧基大豆苷元。

A-apigenin-AP-1; B-apigenin-p53; C-apigenin-TNF-α; D-baicalin-p53; E-diosgenin-p53; F-β-sitosterol-AP-1; G-PPARγ-isoliquiritigenin; H-PPARγ-(Z)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one; I-PPARγ-3'-methoxydaidzein。

图8 分子对接结果

Fig. 8 Docking results

表 4 分子对接结合能

Table 4 Molecular docking binding energies

Protein target	PDB ID	活性成分	结合能/(kJ·mol <sup>-1</sup> )
JUN	5T01	芹菜素 (apigenin)	-16.05
JUN	5T01	β-谷甾醇 (β-sitosterol)	-4.90
PPARG	2ZNN	(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)丙-2-烯-1-酮 [(Z)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one]	-17.43
PPARG	2ZNN	3'-甲氧基黄豆苷元 (3'-methoxydaidzein)	-19.23
PPARG	2ZNN	异甘草素 (isoliquiritigenin)	-16.29
TNF	6TGU	芹菜素 (apigenin)	-11.19
TP53	6Q4G	芹菜素 (apigenin)	-10.68
TP53	6Q4G	黄芩素 (baicalein)	-15.92
TP53	6Q49	薯蓣皂苷元 (diosgenin)	-25.77

表 5 各组小鼠血清中 UA 值 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Table 5 UA in serum of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	UA/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	127.69±21.76
模型	—	187.28±24.89 <sup>##</sup>
PKAE	7.80	116.65±22.08 <sup>**</sup>
PKAE	15.60	93.38±30.45 <sup>**</sup>
别嘌呤醇	0.04	125.18±26.18 <sup>**</sup>
苯溴马隆	0.02	152.74±32.66 <sup>*</sup>

与对照组比较: <sup>##</sup> $P<0.01$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。<sup>##</sup> $P<0.01$  vs control group; <sup>\*</sup> $P<0.05$  <sup>\*\*</sup> $P<0.01$  vs model group.表 6 各组小鼠血清中 Cr 值 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )Table 6 Cr in serum of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	Cr/(μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	7.34±3.94 <sup>**</sup>
模型	—	42.05±6.53
PKAE	7.80	6.80±7.15 <sup>**</sup>
PKAE	15.60	6.51±1.56 <sup>**</sup>
别嘌呤醇	0.04	40.27±3.23
苯溴马隆	0.02	16.48±10.91 <sup>**</sup>

与模型组比较: <sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。<sup>\*\*</sup> $P<0.01$  vs model group.

#### 4 讨论

本研究的 KEGG 通路分析主要包括 p53 信号通路、TNF 信号通路、细胞凋亡通路、HIF-1 信号通路、癌症通路、前列腺癌通路、T 细胞受体通路、MAPK 信号通路、类风湿关节炎、NF-κB 信号通路、IL-17 信号通路、血管内皮生长因子信号通路等。GO 富集通路分析结果显示黄精主要参与 NF-κB 转录因子活性的正调节、一氧化氮生物合成过程的正调控、对过氧化氢的反应、MAPK 级联的正向调节、

一氧化氮合酶活性的正向调节、急性炎症反应的负调节、肿瘤坏死因子介导的信号通路等 BP。

本研究将黄精的主要活性成分与 HUA 的 4 个潜在治疗靶点 (JUN、TNF、TP53、PPARG) 进行分子对接模拟, 结果显示黄精中主要活性成分 β-谷甾醇 (β-sitosterol)、黄芩素 (baicalein)、芹菜素 (apigenin)、薯蓣皂苷元 (diosgenin) 与疾病相关靶点具有良好的结合活性, 表明这些成分可能是黄精中改善 HUA 及其并发症的潜在药效物质。其中以关键靶点 PPARG 与黄精活性成分的对接结果较好, 预测 PPARG 靶点蛋白是黄精治疗 HUA 的主要靶点蛋白。

基于网络药理学及分子对接结果, 本研究采用 ip 氧嗪酸钾建立小鼠 HUA 模型, 通过体内实验进一步探讨 PKAE 对 HUA 的保护作用及机制。结果表明, PKAE 高、低剂量组 UA 值、Cr 值水平均显著降低, 表明黄精具有良好的降 UA、Cr 的作用, 其作用机制可能与调节 PPARG 活性, 从而发挥降低 UA 的作用, 也可能与黄精抑制炎症信号通路和氧化应激信号通路, 调节炎症反应 (TNF-α、NF-κB、IL-1β、MAPK) 等有关。

综上所述, 本研究通过网络药理学及分子对接结果, 预测黄精具有调节 JUN、TNF、TP53 的表达及 PPARG 关键靶蛋白的作用; 可能参与调控 TNF、MAPK、NF-κB 信号通路等, 通过参与 NF-κB 转录因子活性的正调节、一氧化氮生物合成过程的正调控、MAPK 级联的正向调节、急性炎症反应的负调节等 BP 共同发挥 HUA 治疗作用。动物实验证实黄精具有显著降低小鼠 UA、Cr 值作用, 其机制可能是与抑制高浓度血 UA 所引发的炎症信号通路和

氧化应激信号通路有关,PKAE 可有效改善 HUA 及并发症病理反应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 钱春花, 朱翠玲, 高晶扬, 等. 不同体重指数肥胖患者的尿酸变化及机制探讨 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(5): 622-627.  
Qian C H, Zhu C L, Gao J Y, et al. Study on the mechanisms of the variation of serum uric acid in obese patients with different body mass index obesity class [J]. Acta Univ Med Nanjing: Nat Sci, 2018, 38(5): 622-627.
- [2] 刘文波. 高尿酸血症动物模型的建立及抗痛风中药的筛选 [D]. 济南: 山东大学. 2008.  
Liu W B. Establishment of animal model of hyperuricemia and screening of anti-gout Chinese medicine [D]. Jinan: Shandong University. 2008.
- [3] Shan R Q, Ning Y, Ma Y, et al. Incidence and risk factors of hyperuricemia among 2.5 million Chinese adults during the years 2017—2018 [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(5): 2360.
- [4] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南 (2017 版) [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1936.  
Chinese Medical Doctor Association Nephrology Branch. Practical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hyperuricemia in Kidney Disease in China (2017 Edition) [J]. Natl Med J China, 2017, 97(25): 1927-1936.
- [5] Choi H K, Atkinson K, Karlson E W, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men [J]. New England J Med, 2004, 350(11): 1093-1103.
- [6] 孙泽锐, 王宣军, 盛军, 等. 高尿酸血症研究进展 [J]. 云南民族大学学报 (自然科学版), 2021, 30(2): 135-142, 156.  
Sun Z R, Wang X J, Sheng J, et al. Research progress of hyperuricemia [J]. J Yunnan Univ Natl Nat Sci Ed, 2021, 30(2): 135-142, 156.
- [7] 朱楠, 侯杰, 李洁, 等. 降尿酸药物别嘌醇、非布司他和苯溴马隆的严重不良反应综述 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(6): 6-9.  
Zhu N, Hou J, Li J, et al. A review of serious adverse reaction of urate lowering drugs allopurinol, febuxostat and benzobromarone [J]. Chin J Ration Drug Use, 2021, 18(6): 6-9.
- [8] 杨媛, 李静, 甄健存, 等. 抗痛风药别嘌呤醇、苯溴马隆及秋水仙碱不良反应报告分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(15): 1296-1297.  
Yang Y, Li J, Zhen J C, et al. Analysis of adverse drug reactions of antigout drugs allopurinol, benzobromarone and colchicine [J]. Chin J Hosp Pharm, 2013, 33(15): 1296-1297.
- [9] 朱春胜, 张冰, 林志健, 等. 中医药治疗高尿酸血症的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4374-4376.  
Zhu C S, Zhang B, Lin Z J, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of hyperuricemia [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2015, 30(12): 4374-4376.
- [10] 倪青, 孟祥. 高尿酸血症和痛风中医认识与治疗 [J]. 北京中医药, 2016, 35(6): 529-535.  
Ni Q, Meng X. TCM understanding and treatment of hyperuricemia and gout [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2016, 35(6): 529-535.
- [11] 朱钰, 石雨荷, 侯超文, 等. 基于 SCoT 分子标记的黄精属不同种质遗传多样性研究 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 966-974.  
Zhu Y, Shi Y H, Hou C W, et al. Genetic diversity of three germplasms of *Polygonatum* based on SCoT molecular markers [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(3): 966-974.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2020.  
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [13] 任洪民, 邓亚羚, 张金莲, 等. 药用黄精炮制的历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4163-4182.  
Ren H M, Deng Y L, Zhang J L, et al. Research progress on processing history evolution, chemical components and pharmacological effects of *Polygonati Rhizoma* [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(17): 4163-4182.
- [14] 赵文莉, 赵晔, Yiider Tseng. 黄精药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4439-4445.  
Zhao W L, Zhao Y, Tseng Y. Research progress on pharmacological effects of *Polygonati Rhizoma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(18): 4439-4445.
- [15] 王晓婷, 曹翠, 刘军锋, 等. 基于肠道菌群代谢探讨黄精多糖对酒精性肝病小鼠的保护作用 [J]. 中草药, 2025, 56(16): 5814-5825.  
Wang X T, Cao C, Liu J F, et al. Protective effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on mice with alcoholic liver disease based on gut microbiota metabolism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(16): 5814-5825.
- [16] 陈宇, 周芸湄, 李丹, 等. 黄精的现代药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 240-244.  
Chen Y, Zhou Y M, Li D, et al. Research progress on modern pharmacological effects of *Polygonatum sibiricum* [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(1): 240-244.

- [17] 孙咸茂. 黄精治疗痛风、高尿酸血症及顽咳效著 [J]. 中医杂志, 2001, 42(1): 13.  
Sun X M. *Polygonatum sibiricum* is effective in treating gout, hyperuricemia and intractable cough [J]. *J Tradit Chin Med*, 2001, 42(1): 13.
- [18] 王志虹, 邓福忠, 艾显江, 等. 痛风消停汤治疗急性痛风性关节炎 60 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(6): 1054-1055.  
Wang Z H, Deng F Z, Ai X J, et al. Sixty cases of acute gouty arthritis treated with Tongfeng Xiaoting Decoction [J]. *Henan Tradit Chin Med*, 2016, 36(6): 1054-1055.
- [19] 张贵彪, 陈启龙, 苏式兵. 中药网络药理学研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 103-106.  
Zhang G B, Chen Q L, Su S B. Research progress of network pharmacology of traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2013, 20(8): 103-106.
- [20] 刘珺, 黄咏梅, 王晖. 网络药理学的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2014, 29(6): 723-725.  
Liu J, Huang Y M, Wang H. Research progress of network pharmacology [J]. *West China J Pharm Sci*, 2014, 29(6): 723-725.
- [21] 刘志华, 孙晓波. 网络药理学: 中医药现代化的新机遇 [J]. 药学学报, 2012, 47(6): 696-703.  
Liu Z H, Sun X B. Network pharmacology: New opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. *Acta Pharm Sin*, 2012, 47(6): 696-703.
- [22] 孙瑞元, 郑青山, 黄继汉. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.  
Sun R Y, Zheng Q S, Huang J H. Equivalent dose conversion between animals and between animals and humans in pharmacological trials [J]. *Chin J Clin Pharmacol Therap*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [23] Anoop N, Aly M M, Shery J. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development [J]. *Drug Develop Res*, 2018, 79(8): 373-382.
- [24] 吕耀中, 胡庆华, 王星, 等. 二妙丸水提取物对高尿酸血症小鼠尿酸失衡及其相关基因和蛋白水平的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 418-423.  
Lü Y Z, Hu Q H, Wang X, et al. Effects of Ermiao Pill water extracts on imbalance of urate levels and its related genes and protein levels in hyperuricemic mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2010, 41(3): 418-423.

[责任编辑 齐静雯]