

基于代谢组学与网络药理学的桑寄生对类风湿关节炎大鼠改善作用及机制研究

尹智辉^{2,3}, 刘舒宁^{2#}, 李炳昌⁴, 汝梅², 周冬兰^{2,3}, 陈雪柳², 蓝梦婷², 郭敏², 李永华^{2,3*}, 柴子舒^{1,2,3*}

1. 广西中医药大学 赛恩斯新医药学院, 广西 南宁 530200
2. 广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530200
3. 广西岑溪桑寄生科技小院, 广西 岑溪 543200
4. 上海中医药大学, 上海 201203

摘要:目的 运用代谢组学联合网络药理学, 系统解析桑寄生对类风湿关节炎大鼠的祛风湿效应及分子调控网络。方法 基于胶原诱导复合“风寒湿”刺激构建病证结合大鼠模型, 桑寄生水提物(TCAE, 28.35 g·kg⁻¹) ig 干预 27 d, 观测足跖肿胀度、关节炎指数及免疫脏器指数; 酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 表达水平。采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)非靶向代谢组学技术分析血清代谢轮廓, 筛选差异代谢物并富集代谢通路; 依托网络药理学平台预测桑寄生主要活性成分、潜在作用靶点及信号通路, 经分子对接验证核心配体与关键受体的结合模式; 最后将代谢组与网络药理数据进行联合通路整合分析。**结果** 与模型组比较, TCAE 组大鼠足跖肿胀度、关节炎指数及脾脏、胸腺指数均显著下降($P < 0.01$), 血清 IL-1 β 、TNF- α 水平亦显著降低($P < 0.05$ 、 0.01)。代谢组学共检出 5 种桑寄生干预后显著回调的内源性差异代谢物(苏氨酸、苯乙醛、2-甲酰氨基苯甲酸、胸腺嘧啶、甲状腺素), 主要映射至苯丙氨酸代谢、嘧啶代谢及色氨酸代谢等途径。网络药理学筛选出槲皮素、谷甾醇、番石榴苷、齐墩果酸 4 种核心成分, 对应蛋白激酶 B (Akt) 1、TNF、IL1B 等 94 个 RA 相关靶点, 显著富集于磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、TNF 信号通路、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、IL-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路; 分子对接显示核心成分与关键靶蛋白的结合自由能均低于 -20.92 kJ·mol⁻¹, 提示结合活性良好。联合分析表明, 花生四烯酸代谢与色氨酸代谢是两组学数据共关联的核心代谢枢纽。**结论** 桑寄生对风湿寒痹病证大鼠具有确切的抗炎及免疫调节作用, 其机制可能与槲皮素、谷甾醇等活性成分靶向 Akt1、TNF、IL1B 等关键节点, 协同干预花生四烯酸及色氨酸代谢通路, 进而阻断炎症级联反应有关。

关键词: 桑寄生; 类风湿关节炎; 风湿寒痹; 代谢组学; 网络药理学; 分子对接; 花生四烯酸代谢; 色氨酸代谢

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)06-1893-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.06.004

Mechanism of anti-rheumatoid arthritis effect of *Taxillus chinensis* based on metabolomics and network pharmacology in rats

YIN Zhihui^{2,3}, LIU Shuning², LI Bingchang⁴, RU Mei², ZHOU Donglan^{2,3}, CHEN Xueliu², LAN Mengting², GUO Min², LI Yonghua^{2,3}, CHAI Zishu^{1,2,3}

1. Faculty of Chinese Medicine Science Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
2. College of Pharmacy, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China
3. Guangxi Cenxi Sangjisheng Science and Technology Courtyard, Cenxi 543200, China
4. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

收稿日期: 2026-02-12

基金项目: 广西自然科学基金项目(青年科学基金项目 2023GXNSFBA026280); 广西“赋能”行动计划(广西重点研发项目)(桂科 FN2600640125); 广西中医药大学赛恩斯新医药学院校级科研项目(2025MS010)

作者简介: 尹智辉, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制与中药资源开发。E-mail: 2735729571@qq.com

#共同第一作者: 刘舒宁, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制与中药资源开发。E-mail: 2085715039@qq.com

*通信作者: 柴子舒, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为中药质量控制与中药资源开发。E-mail: 919552139@qq.com

李永华, 博士, 教授, 研究方向为中药质量控制与中药资源开发。E-mail: liyonghua185@126.com

Abstract: Objective To systematically elucidate the anti-rheumatic effect and molecular regulatory network of *Taxillus chinensis* in rats with wind-cold-dampness arthralgia syndrome by integrating metabolomics and network pharmacology. **Methods** A rat model of Wind-Cold-Dampness Arthralgia syndrome was established by collagen induction combined with “Wind-Cold-Dampness” environmental stimulation. Rats in the treatment group received aqueous extract of aqueous extract from *Taxillus chinensis* (TCAE, 28.35 g·kg⁻¹) by gavage for 27 consecutive days. Paw swelling, arthritis index, and spleen/thymus coefficients were measured; serum levels of IL-1 β and TNF- α were detected by ELISA. Non-targeted metabolomics based on LC-MS/MS was employed to profile serum metabolites, identify differential metabolites, and enrich metabolic pathways. Network pharmacology was applied to predict the main active components, potential targets, and signaling pathways of *Taxillus chinensis*, followed by molecular docking to verify the binding modes between core ligands and key receptors. Finally, joint pathway analysis of metabolomic and network pharmacological data was performed. **Results** Compared with the model group, TCAE exhibited markedly decreased paw swelling, arthritis index, and spleen/thymus coefficients ($P < 0.01$), along with significantly reduced serum IL-1 β and TNF- α levels ($P < 0.05, 0.01$). Metabolomics detected a total of five endogenous differential metabolites that were significantly reversed after TCAE (threonine, phenylacetaldehyde, 2-formamidobenzoic acid, thymine, thyroxine), which were primarily mapped to phenylalanine metabolism, pyrimidine metabolism, and tryptophan metabolism. Network pharmacology screened out four core components (quercetin, sitosterol, guavinoside A, oleanolic acid) corresponding to 94 RA-related targets including Akt1, TNF, and IL1B, which were significantly enriched in PI3K-Akt, TNF, and AGE-RAGE signaling pathways. Molecular docking showed that the binding free energies between core components and key target proteins were all below $-20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, indicating favorable binding affinity. Joint pathway analysis revealed that arachidonic acid metabolism and tryptophan metabolism were the common core metabolic hubs co-associated by both omics datasets. **Conclusion** *Taxillus chinensis* exerts definite anti-inflammatory and immunomodulatory effects in rats with Wind-Cold-Dampness Arthralgia syndrome. The underlying mechanism may involve active components such as quercetin and sitosterol targeting key nodes including Akt1, TNF, and IL1B, synergistically regulating arachidonic acid and tryptophan metabolic pathways, thereby blocking the inflammatory cascade.

Key words: *Taxillus chinensis* (DC.) Danser; rheumatoid arthritis; wind-cold-dampness arthralgia; metabolomics; network pharmacology; molecular docking; arachidonic acid metabolism; tryptophan metabolism

类风湿关节炎 (RA) 为一种慢性、对称性、进行性自身免疫病变, 主要累及外周关节滑膜组织, 晚期常致软骨破坏及骨侵蚀, 具有较高的致残风险^[1-2]。中医学将 RA 纳入“痹病”体系, 风湿寒痹乃临床高发证型, 其典型表现为关节冷痛、得温则减、遇寒加剧^[3-5]。

桑寄生系传统祛风湿要药, 据 2025 年版《中国药典》(一部) 记载, 其基原为桑寄生科植物 *Taxillus chinensis* (DC.) Danser 的干燥带叶茎枝, 药性平和, 味甘微苦, 功能补益肝肾、祛散风湿、强健筋骨、固护胎元, 临床常用于风湿痹痛、腰膝酸软、筋骨无力、胎动不安及眩晕等证^[6]。现代药理学研究证实桑寄生有抗炎、镇痛及免疫调节活性^[7-10], 但介导其祛风湿功效的关键物质基础与系统调控机制仍待深入阐明。

近年来, 整合多组学策略已成为破解中药复杂作用体系的前沿路径。代谢组学通过全景式刻画机体受干预后内源性小分子代谢物的动态演变, 可有效反推药物作用的终点表型^[11-12]; 网络药理学借助网络拓扑与生物信息挖掘, 能够系统预测药物活性

组分、潜在靶标及信号通路的关联图谱, 从而揭示其干预疾病的始动机制^[13]。二者融合可形成“表型-代谢-网络”的多层级逆向解析与正向验证闭环, 为诠释中药多组分、多靶点的协同调控特征提供了方法论支撑。

基于此, 本研究在成功建立风湿寒痹病证结合大鼠模型的基础上, 首先评价桑寄生水提取物 (TCAE) 的整体药效; 继而采用非靶向代谢组学技术筛选其干预后的差异代谢物及关键代谢通路; 同时运用网络药理学预测其潜在活性成分、核心靶点及相关信号通路, 并通过分子对接进行结合活性验证; 最后对代谢组学与网络药理学数据进行联合通路整合分析, 旨在系统揭示桑寄生祛风湿作用的分子机制, 为其临床合理应用及深度开发提供实验依据。

1 材料

1.1 动物实验

SPF 级 SD 雄性大鼠 30 只, 体质量 (180 \pm 20) g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2019-0004。动

物实验方案经广西中医药大学实验动物福利伦理委员会审核批准(批准号 DW20230615-106)。

1.2 药物与主要试剂

桑寄生药材采集自广西梧州岑溪市,经广西中医药大学郭敏副教授鉴定,其基原植物为桑寄生科 *Taxillus chinensis* (DC.) Danser 的干燥带叶茎枝。将采集样品阴干后于 45 °C 干燥 2 h,采用水提回流法提取:分别加入 10 倍、8 倍、6 倍量纯水,首次提取前冷水浸泡 45 min,武火煮沸后文火保持微沸 1 h,合并 3 次提取液,减压浓缩至生药质量浓度为 1.89 g·mL⁻¹,分装后于 4 °C 冷藏备用^[4]。

TCAE 质控标准:以总黄酮与槲皮素为标志性质控成分,其中总黄酮质量分数不低于 28.5 mg·g⁻¹,槲皮素质量分数不低于 1.2 mg·g⁻¹,符合中药提取物用于动物实验的质量控制要求。

天然牛 II 型胶原蛋白(批号 230273,北京博德德生物科技有限公司)及弗氏完全佐剂(CFA,批号 SLCL6285, Sigma 公司)用于模型制备。大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 检测试剂盒购自 Elabscience 公司(批号分别为 FUO2T4805372、ERO1T8P07246)。

1.3 主要仪器

N-IICC 型旋转蒸发仪(上海爱麒仪器有限公司);OSE-Y30 型手持式匀浆机[天根生化科技(北京)有限公司];DL91150 型数显电子游标卡尺(得力集团有限公司);FRESCO21 型低温高速离心机、1510 型全波长酶标仪、Q Exactive HF 液相色谱-质谱联用系统(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

所有 SD 大鼠于 SPF 级屏障环境中适应性喂养

1 周,按体质量分层随机分为 3 组:对照组、模型组、TCAE 组,每组 10 只。

关节炎模型诱导参照文献报道^[9]的经典 II 型胶原诱导性关节炎(CIA)造模方法并作适度改良:于实验第 1 天,在大鼠尾根部及背部脊柱两侧共 3 个位点 sc 0.1 mL 牛 II 型胶原/CFA 乳化液(胶原终质量浓度 1 mg·mL⁻¹);第 8 天,于左后足跖 sc 等体积乳化液(胶原质量浓度 0.5 mg·mL⁻¹),注射后局部轻压并按摩约 30 s 以利于乳剂分散吸收^[15]。自首次免疫后第 2 天起,每天将模型组及给药组大鼠置于冰水混合物(水深 3~5 cm)中站立 30 min,同时以电风扇吹风(风速约 3 m·s⁻¹),模拟“风寒湿”环境刺激,持续 21 d。对照组同步置于常温环境。

给药干预于首次免疫次日开始。TCAE 组大鼠每天 ig 给予 TCAE (28.35 g·kg⁻¹^[6],为中药抗炎免疫研究公认高剂量,确保药效充分表达,以便进行机制探索),对照组及模型组同步 ig 等体积纯净水,每天给药 1 次,连续 27 d。

2.2 药效学指标检测

2.2.1 一般状态与体质量 每日定时观察各组大鼠的精神状态、自主活动频率、被毛光泽度及关节外观变化,每间隔 3 日称量体质量。

2.2.2 足跖肿胀度与关节炎指数(AI) 分别于实验第 1、7、28 天采用数显游标卡尺测定大鼠左后足跖同一标记位置厚度,计算足跖肿胀率。于第 28 天参照 5 级评分法(0~4 分)对每只大鼠四肢关节红肿程度进行盲法独立评分,每只动物 4 足评分累加即为 AI,总分 16 分,以 AI \geq 4 分判定为造模成功^[17-18]。AI 评分标准见表 1。

$$\text{足跖肿胀率} = (\text{干预后厚度} - \text{初始厚度}) / \text{初始厚度}$$

表 1 各组大鼠 AI 评分标准

Table 1 AI scoring criteria of rats in each group

积分	评分标准
0	正常
1	轻微但明显的腕红肿或踝关节,或明显的红肿局限于个别手指、脚趾,不论受影响的手指、脚趾数目
2	踝关节或腕关节中度红肿
3	包括手指在内的整个爪子严重发红和肿胀
4	肢体最大程度发炎,累及多个关节

2.2.3 脏器指数与血清炎症因子 末次给药结束后,大鼠经 2%戊巴比妥钠(40 mg·kg⁻¹) ip 麻醉,腹主动脉采血,室温静置 30 min 后于 4 °C、3 500 r·min⁻¹

离心 20 min 分离血清,分装后-80 °C 冻存备用。迅速摘取脾脏及胸腺,剔除附着结缔组织与脂肪,用预冷 0.9%氯化钠溶液漂洗、滤纸吸干表面水分后称

取湿质量, 计算脏器指数。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 并严格按相应试剂盒操作说明测定血清 IL-1 β 及 TNF- α 水平。

2.3 血清非靶向代谢组学分析

2.3.1 样品制备 每组随机选取 6 例血清标本, 于冰浴中缓慢解冻, 涡旋混匀 10 s。精密吸取 50 μ L 血清至 1.5 mL 离心管中, 加入 300 μ L 预冷的乙腈-甲醇混合溶液 (4:1, 含内标), 涡旋振荡 3 min, 4 $^{\circ}$ C 静置 10 min 后于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r \cdot min $^{-1}$ 离心 10 min。取上清液 200 μ L 转移至新离心管, -20 $^{\circ}$ C 放置 30 min, 再次于 4 $^{\circ}$ C、12 000 r \cdot min $^{-1}$ 离心 3 min, 取上清 180 μ L 转移至进样小瓶, 供 LC-MS/MS 分析。

2.3.2 色谱-质谱条件 液相色谱分离在 Waters ACQUITY Premier HSS T3 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μ m) 上完成, 柱温箱恒定于 40 $^{\circ}$ C。流动相系统由 A 相 (含 0.1% 甲酸的水溶液) 与 B 相 (含 0.1% 甲酸的乙腈溶液) 构成, 体积流量为 0.4 mL \cdot min $^{-1}$ 。梯度洗脱程序设置为: 0~2 min, 95% \rightarrow 80% A; 2~5 min, 80% \rightarrow 40% A; 5~6 min, 40% \rightarrow 1% A; 6.0~7.5 min, 1% A; 7.5~10.0 min, 95% A。质谱检测配备电喷雾离子源 (ESI), 采用正、负离子切换扫描模式采集数据。

2.3.3 数据处理与多元统计分析 质谱采集的原始数据文件经由 ProteoWizard 软件转换为 mzXML 格式, 导入 XCMS 程序进行峰检测、保留时间校正及峰对齐处理。参数设置中峰检测信噪比 $S/N \geq 3$, 峰宽度 5~20 s; 保留时间校正采用 obiwarp 算法; 峰对齐 m/z 窗口 $\pm 5 \times 10^{-6}$, 时间窗口 ± 0.1 min。代谢物结构鉴定基于精确质量数、同位素分布及二级碎片谱图, 与 HMDB、KEGG 等公共数据库进行综合比对。多元统计分析采用 SIMCA-P 14.1 软件, 依次进行主成分分析 (PCA) 及正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA)。以 OPLS-DA 模型中变量重要性投影 (VIP) > 1.0 且独立样本 t 检验 $P < 0.05$ 作为差异代谢物筛选阈值。候选差异代谢物提交至 MetaboAnalyst 6.0 在线工具进行代谢通路拓扑分析与富集解析。

2.4 网络药理学分析

2.4.1 活性成分筛选与靶点获取 桑寄生潜在活性成分的挖掘依托中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)。以口服生物利用度 (OB) $\geq 20\%$ 及类药性 (DL) \geq

0.18 为筛选阈值, 提取符合该条件的化合物作为候选活性分子。该阈值为中药网络药理学通用标准, 可有效筛选具有口服吸收与成药性潜力的成分, 适用于本研究。满足上述条件的成分即为桑寄生的有效成分^[19]。利用该平台关联的靶点预测模块获取各成分对应蛋白靶标, 经由 UniProt 数据库将蛋白名称规范为官方基因符号, 合并所有成分靶点并剔除重复项。

2.4.2 疾病靶点收集与交集靶点筛选 以“rheumatoid arthritis”为检索词, 从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/search/advanced/geneMap>) 及 TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库分别采集 RA 相关靶点, 合并后去除冗余基因。将桑寄生活性成分靶点与 RA 疾病靶点提交至 Venny 2.2 平台取交集, 所得重叠基因为桑寄生潜在作用靶标。

2.4.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建与核心靶点识别 将交集靶点提交至 STRING 11.5 数据库, 物种限定为智人 (Homo sapiens), 设置最小相互作用置信度 > 0.4 (中等置信通用阈值, 平衡连通性与假阳性), 构建 PPI 网络。将 STRING 结果导入 Cytoscape 3.8.0 进行可视化与拓扑分析, 利用 CytoNCA 插件计算网络拓扑参数。以介数中心性 (BC)、紧密中心性 (CC) 及度中心性 (DC) 均大于相应中位数为阈值筛选核心靶点。

2.4.4 基因本体 (GO) 功能与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 基因功能注释与通路富集分析借助 DAVID 6.8 数据库完成, 分别进行 GO 生物学过程 (BP)、细胞组分 (CC) 及分子功能 (MF) 注释, 以及 KEGG 信号通路富集分析, 显著性阈值设定为 $P < 0.05$ 。

2.4.5 “成分-靶点-通路”网络构建 为直观呈现桑寄生“多成分-多靶点-多通路”的协同作用特征, 将核心活性成分、交集靶点及富集通路导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 构建“活性成分-共同靶点-关键通路”多维互作网络图。

2.4.6 分子对接验证 分子对接验证选取 PPI 网络中度值排名前 5 的核心靶点作为受体蛋白。从 RCSB PDB 数据库获取靶点蛋白的晶体结构文件 (PDB 格式), 使用 PyMOL 软件剔除结晶水、原配体及非共结晶辅因子。桑寄生核心活性成分的 3D 分子结构自 TCMSP 数据库下载 (mol2 格式)。采用 AutoDockTools 1.5.7 对受体蛋白进行加氢、计算电

荷、分配原子类型等预处理，并定义活性口袋；配体分子则完成可旋转键识别与电荷分配。分子对接计算由 AutoDock Vina 1.1.2 程序执行，以结合自由能作为亲和力评价指标，结合能 $< -20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 视为配体与受体具备潜在结合能力^[20]。对接构象的最优模式使用 PyMOL 软件进行可视化渲染。

2.5 代谢组学与网络药理学联合分析

为探寻桑寄生干预风湿寒痹的代谢调控与分子网络的耦合节点，将代谢组学鉴定的差异代谢物与网络药理学获得的核心靶点共同导入 MetaboAnalyst 6.0 平台的联合通路分析模块，识别两组学数据共同富集的代谢通路与信号通路^[13]。

2.6 统计学分析

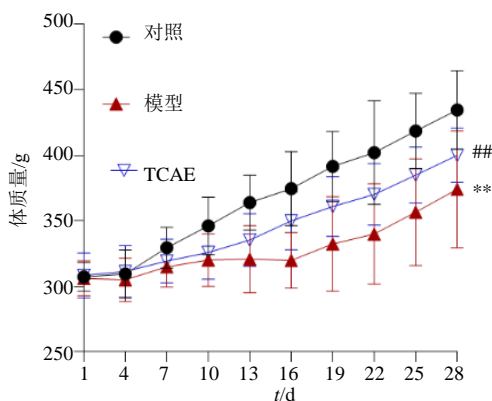
IBM SPSS 23.0 软件分析实验数据， $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料，两组间比较用独立样本 t 检验。采用 GraphPad Prism 9.0 进行统计图绘制。

3 结果

3.1 桑寄生对风湿寒痹证大鼠的防治作用

3.1.1 对大鼠一般状态观察 对照组大鼠精神状态良好，被毛浓密光泽，活动敏捷，足跖无红肿。模型组大鼠则呈现明显病态：摄食量减少，体质量增长迟缓，精神萎靡，蜷缩少动，被毛枯槁蓬乱，足跖部明显肿胀，掌纹消失，部分动物出现跛行及拖后肢现象，并伴有喜暖蜷卧、大便溏软等风寒湿痹证候表现。TCAE 组大鼠上述异常表现均有不同程度减轻，足跖红肿明显消退，活动度增加。

3.1.2 对大鼠体质量观察 如图 1 所示，实验期间对照组大鼠体质量呈稳步上升趋势。模型组大鼠自造模第 10 天起体质量增长明显减缓，至第 28 天时



与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：### $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ vs control group; ### $P < 0.01$ vs model group.

图 1 各组大鼠体质量 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

体质量显著低于对照组 ($P < 0.01$)。与模型组相比，TCAE 组大鼠体质量下降趋势得到有效遏制，第 28 天体质量显著高于模型组 ($P < 0.05$)。

3.1.3 对大鼠足跖肿胀度观察 实验第 1 天各组足跖厚度无显著差异。第 7 天（二次免疫前）模型组足跖肿胀度略高于对照组，但差异无统计学意义。第 28 天模型组足跖肿胀度较对照组显著增加 ($P < 0.01$)；TCAE 组则较模型组显著降低 ($P < 0.01$)，提示桑寄生可有效抑制关节局部炎症反应（图 2、表 2）。

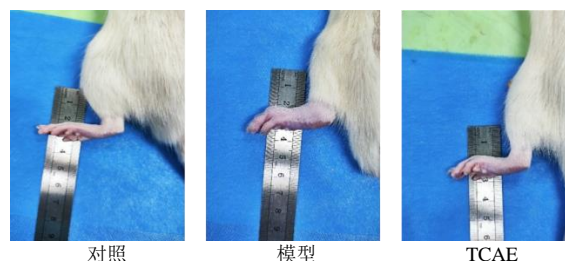


图 2 各组大鼠左后足跖肿胀度

Fig. 2 Swelling degree of left hind paw of rats in each group

表 2 各组大鼠左后足跖肿胀度 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Swelling degree of left hind paw of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	足跖肿胀率/%	
		第7天	第28天
对照	—	0 ± 0.04	0.04 ± 0.13
模型	—	0.05 ± 0.03	0.98 ± 0.29**
TCAE	28.35	0.07 ± 0.06	0.41 ± 0.21###

与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：### $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; ### $P < 0.01$ vs model group.

3.1.4 大鼠 AI 评分 如表 3 所示，实验第 28 天，模型组 AI 评分均值为 5.70 ± 2.06 ，显著高于对照组 ($0.00 \pm 0.00, P < 0.01$)，且所有模型动物 AI ≥ 4 分，确认病证结合模型复制成功。TCAE 组 AI 均值为 2.60 ± 2.07 ，较模型组显著下降 ($P < 0.01$)，表明

表 3 各组大鼠 AI 评分 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 AI score of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	AI 评分	
		第1天	第28天
对照	—	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型	—	0.00 ± 0.00	5.70 ± 2.06**
TCAE	28.35	0.00 ± 0.00	2.60 ± 2.07###

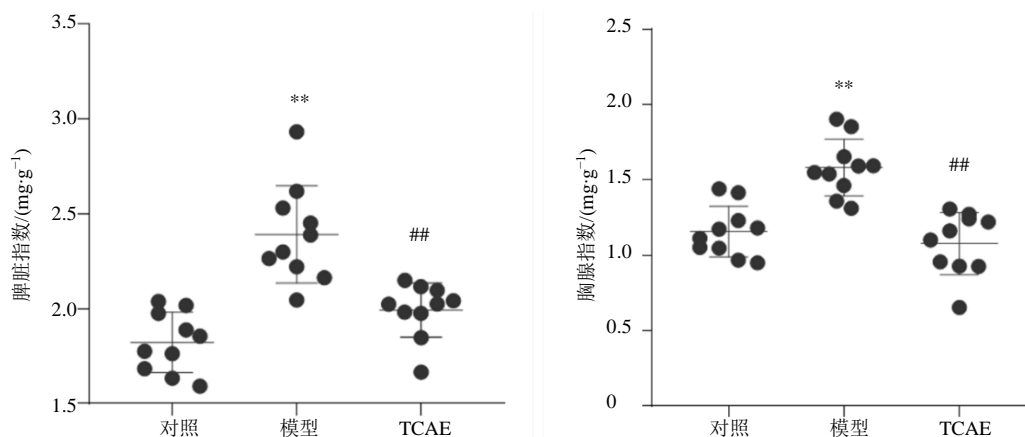
与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：### $P < 0.01$ 。

** $P < 0.01$ vs control group; ### $P < 0.01$ vs model group.

桑寄生可明显减轻关节炎严重程度。

3.1.5 大鼠脾脏指数、胸腺指数 与对照组相比,模型组大鼠脾脏指数及胸腺指数均显著升高 ($P < 0.01$),提示慢性炎症状态下免疫器官出现

代偿性增生。桑寄生干预后两脏器指数均显著回落 ($P < 0.01$),接近对照组水平,说明该药可抑制免疫器官的病理性激活,发挥免疫稳态调节作用 (图 3)。



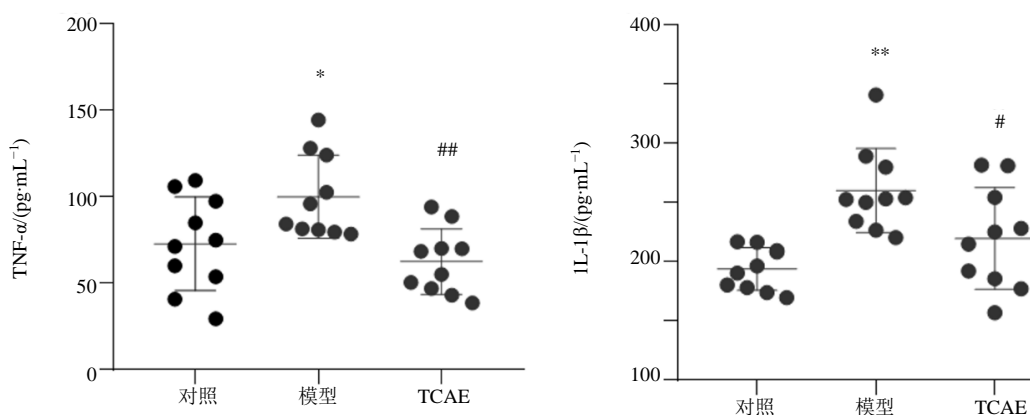
与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 3 各组大鼠脾脏、胸腺指数 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 3 Spleen and thymus index of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.1.6 血清炎症因子水平 ELISA 结果 (图 4) 显示,模型组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 浓度均较对照组显著升高 ($P < 0.05, 0.01$),证实模型动物处于系统性炎症

状态;与模型组相比,TCAE 组 TNF- α 水平显著下降 ($P < 0.01$),IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$),表明桑寄生可有效抑制 RA 关键促炎细胞因子的产生。



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 4 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 含量 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

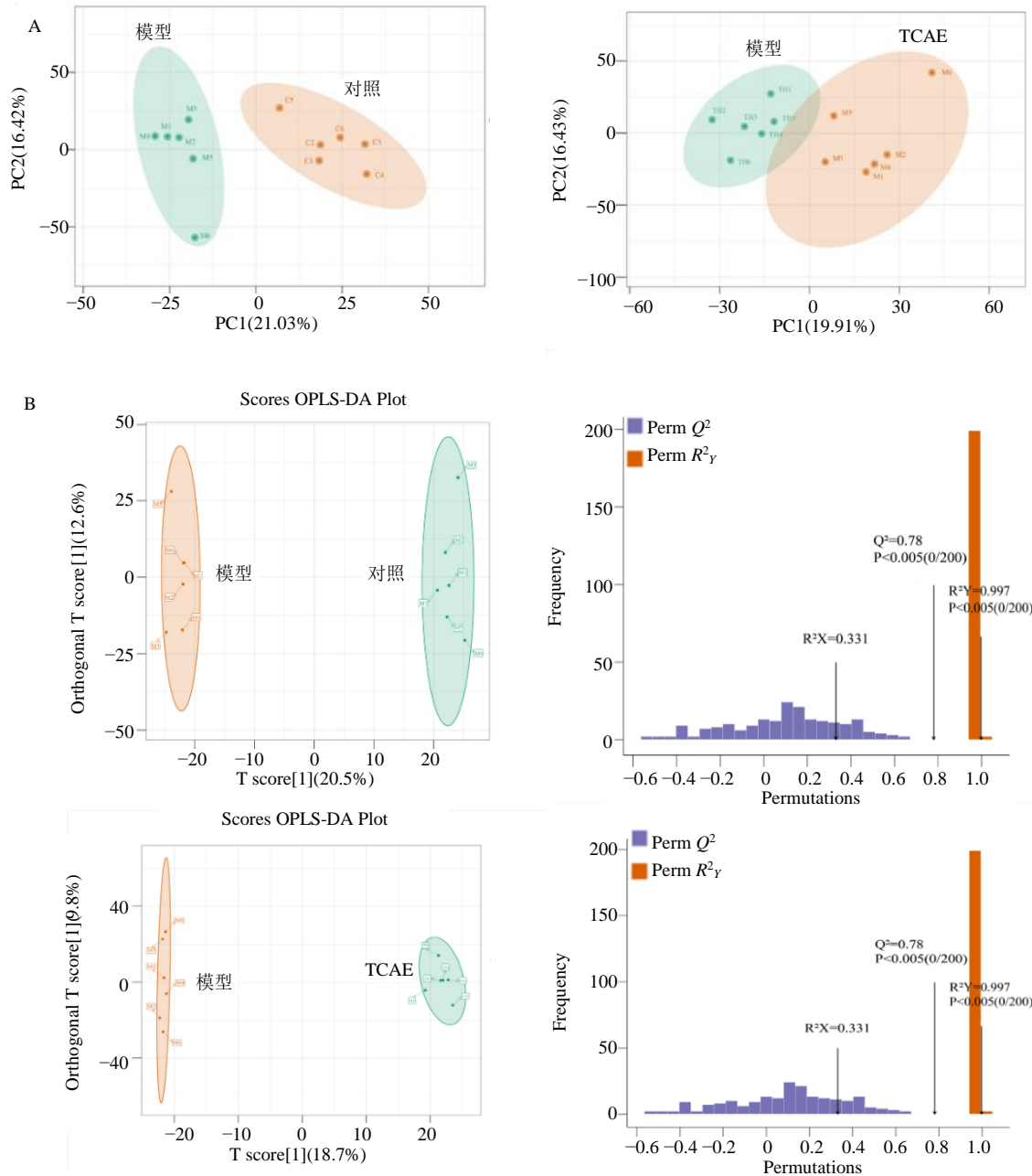
Fig. 4 Contents of TNF- α and IL-1 β in serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

3.2 基于代谢组学的桑寄生作用机制分析

3.2.1 代谢轮廓分析 血清样本的 PCA 得分图显示,对照组、模型组与 TCAE 组样本沿第一、第二主成分方向呈现明显分离趋势,提示造模及给药干预均引起大鼠血清代谢谱的系统性改变。OPLS-DA 模型验

证结果显示,对照组与模型组比较的 $R^2_Y=0.997, Q^2=0.78$;模型组与 TCAE 组比较的 $R^2_Y=0.998, Q^2=0.78$,模型不存在过拟合,可用于差异代谢物筛选 (图 5)。

3.2.2 差异代谢物筛选 以 $VIP > 1.0$ 且 $P < 0.05$ 为标准,共筛选出 7 种与桑寄生干预呈显著关联的内



A-PCA 得分图; B-OPLS-DA 模型验证结果。

A-PCA score plot; B-OPLS-DA model validation results.

图 5 代谢轮廓分析

Fig. 5 Metabolic profiling analysis

源性差异代谢物; 经桑寄生干预后, *L*-苏氨酸、苯乙醛、2-(甲酰氨基)苯甲酸、胸腺嘧啶、*L*-甲状腺素水平向对照组方向回调, 而 20-HETE、二十碳五烯酸 (EPA) 呈现进一步下调趋势 (表 4)。

3.2.3 代谢通路富集分析 将 5 种桑寄生干预后显著回调的内源性差异代谢物导入 MetaboAnalyst 6.0 平台进行通路富集分析, 结果显示其显著富集于苯

丙氨酸代谢、嘧啶代谢、色氨酸代谢、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢、缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸生物合成、不饱和脂肪酸生物合成、酪氨酸代谢、花生四烯酸代谢等 8 条通路 (图 6)。上述代谢通路涉及氨基酸代谢重编程、脂质炎症介质生成、能量代谢调控, 提示桑寄生可能通过多途径协同干预风湿寒痹的代谢紊乱。

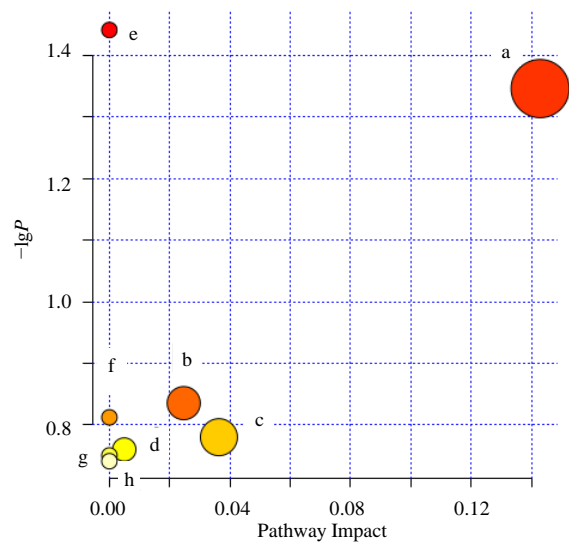
表 4 各组关联疾病的差异代谢物

Table 4 Differential metabolites of associated diseases in each group

化合物	分子式	t_R/min	模式	误差/($\times 10^{-6}$)	模型 vs 对照	TCAE vs 模型
苯乙醛	C ₈ H ₈ O	3.83	[M-H] ⁻	0.23	↓*	↑*
2-(甲酰氨基)苯甲酸	C ₈ H ₇ NO ₃	3.81	[M-H] ⁻	21.59	↓*	↑*
20-HETE	C ₂₀ H ₃₂ O ₃	7.08	[M+H-2H ₂ O] ⁺	6.89	↓*	↓*
L-苏氨酸	C ₄ H ₉ NO ₃	8.44	[M+H-2H ₂ O] ⁺	0.91	↓*	↑*
胸腺嘧啶	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	2.21	[M+H] ⁺	1.15	↑*	↓*
L-甲状腺素	C ₁₅ H ₁₁ I ₄ NO ₄	5.24	[M+H] ⁺	5.31	↓*	↑*
二十碳五烯酸(EPA)	C ₂₀ H ₃₀ O ₂	7.08	[M+H] ⁺	0.56	↓*	↓*

* $P < 0.05$; ↑-上升; ↓-下降.

* $P < 0.05$; ↑-rise; ↓-decline.



a-苯丙氨酸代谢; b-甘氨酸, 丝氨酸和苏氨酸代谢; c-嘧啶代谢; d-色氨酸代谢; e-缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成; f-不饱和脂肪酸的生物合成; g-酪氨酸代谢; h-花生四烯酸代谢。
a-phenylalanine metabolism; b-glycine, serine, and threonine metabolism; c-pyrimidine metabolism; d-tryptophan metabolism; e-valine, leucine, and isoleucine biosynthesis; f-unsaturated fatty acid biosynthesis; g-tyrosine metabolism; h-arachidonic acid metabolism.

图 6 代谢通路富集分析

Fig. 6 Metabolic profiling analysis

3.3 基于网络药理学的桑寄生作用机制预测

3.3.1 活性成分筛选与靶点预测 从 TCMSP 平台共获得符合 $OB \geq 20\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 的桑寄生候选活性成分 4 个, 分别为槲皮素、谷甾醇、番石榴苷、齐墩果酸。上述成分对应蛋白靶点经 UniProt 数据库校正去重后共获得 163 个药物靶点。

3.3.2 疾病靶点收集与交集靶点 以“rheumatoid arthritis”为检索词从 GeneCards、OMIM、TTD 数据库共采集去重后 RA 相关靶点 1 537 个。将 163 个药物靶点与 1 537 个疾病靶点取交集, 获得 94 个重叠基因, 约占药物靶点总数的 57.7%, 约占疾病

靶点总数的 6.1%, 该交集基因为桑寄生潜在祛风湿靶标 (图 7)。

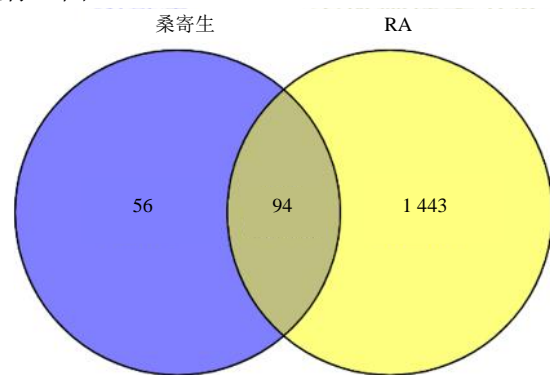


图 7 桑寄生与 RA 交集靶点

Fig. 7 Intersection targets of *T. chinensis* and RA

3.3.3 PPI 网络与核心靶点 将 94 个交集靶点提交至 STRING 11.5 数据库, 构建 PPI 网络。该网络共包含 94 个节点、2 083 条边, 平均节点度值为 44.3, 平均局部聚类指数为 0.756, 富集显著性 $P < 1.0 \times 10^{-16}$ 。基于 CytoNCA 插件进行拓扑分析, 以 $BC > 84.000 0$ 、 $CC > 0.007 3$ 、 $DC > 44.795 7$ 为阈值, 筛选出 31 个核心靶点。依据度中心性排序, 前 5 位靶点分别为蛋白激酶 B (Akt1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL) 6、TP53、IL1B (图 8)。

3.3.4 GO 功能与 KEGG 通路富集 GO 富集分析共获得 591 个显著富集条目 ($P < 0.05$), 其中 BP 505 个、CC 43 个、MF 43 个。BP 主要涉及炎症反应、细胞因子产生的正调控、基因表达的正调控等 (图 9-A)。KEGG 通路富集分析共注释到信号通路 152 条 ($P < 0.01$), 多重校正后保留显著性通路 125 条。富集显著性排名前 20 的通路以气泡图呈现 (图 9-B), 主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、TNF 信号通路、晚期糖基

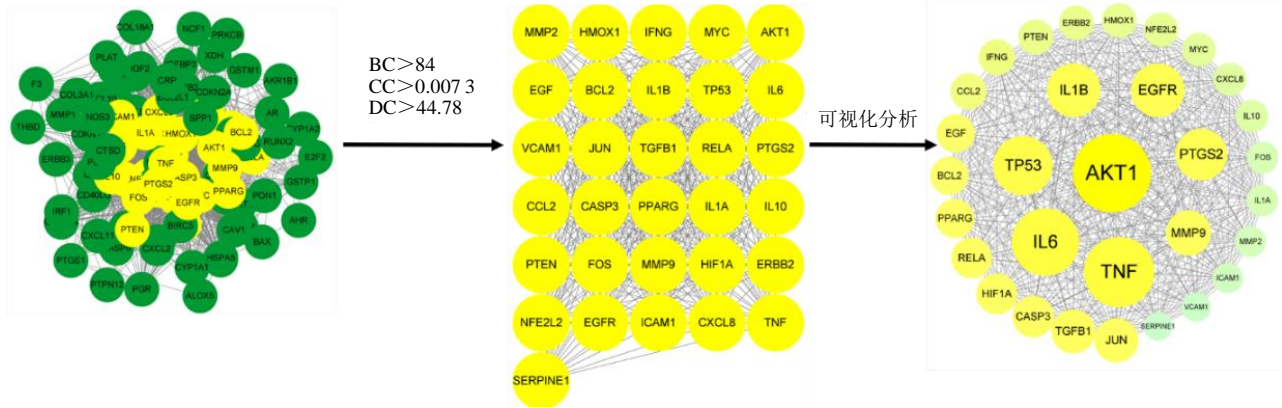


图 8 PPI 网络与核心靶点

Fig. 8 PPI network and core targets

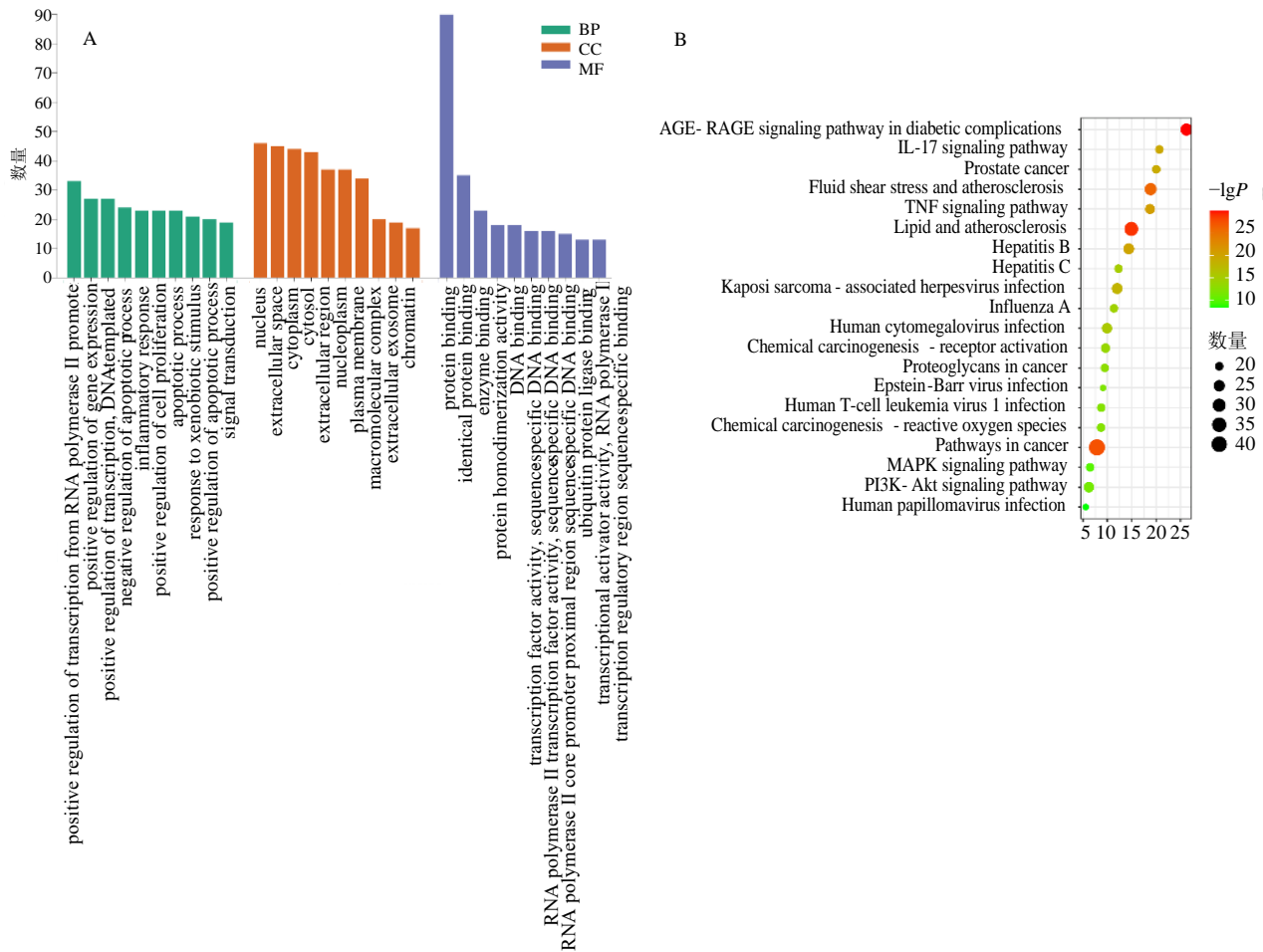


图 9 GO 功能(A)与 KEGG 通路(B)富集

Fig. 9 GO function (A) and KEGG pathway (B) enrichment

化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、IL-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等。
3.3.5 “成分-靶点-通路”网络 将 4 个核心活性成分、94 个交集靶点及排名前 20 的 KEGG 通路导

入 Cytoscape 3.8.0, 构建“活性成分-共同靶点-关键通路”多维互作网络 (图 10)。该网络共包含 120 个节点和 588 条边, 直观呈现了桑寄生多组分、多靶点、多通路的协同调控特征。拓扑分析显示, 槲

皮素、谷甾醇等成分及 Akt1、TNF、IL1B 等靶点具有较高的度中心性，提示其在网络中处于枢纽位置。

3.3.6 分子对接验证 以 Akt1、TNF、IL6、TP53、IL1B 为受体蛋白，与槲皮素、谷甾醇、番石榴苷、齐

墩果酸 4 个核心成分分别进行分子对接。结果显示，所有对接组合的结合自由能均低于 $-20.92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (表 5)。其中番石榴苷-Akt1、齐墩果酸-TP53、谷甾醇-TP53 呈现较强的结合亲和力(表 5)。代表性对接构象使用 PyMOL 软件可视化(图 11)。

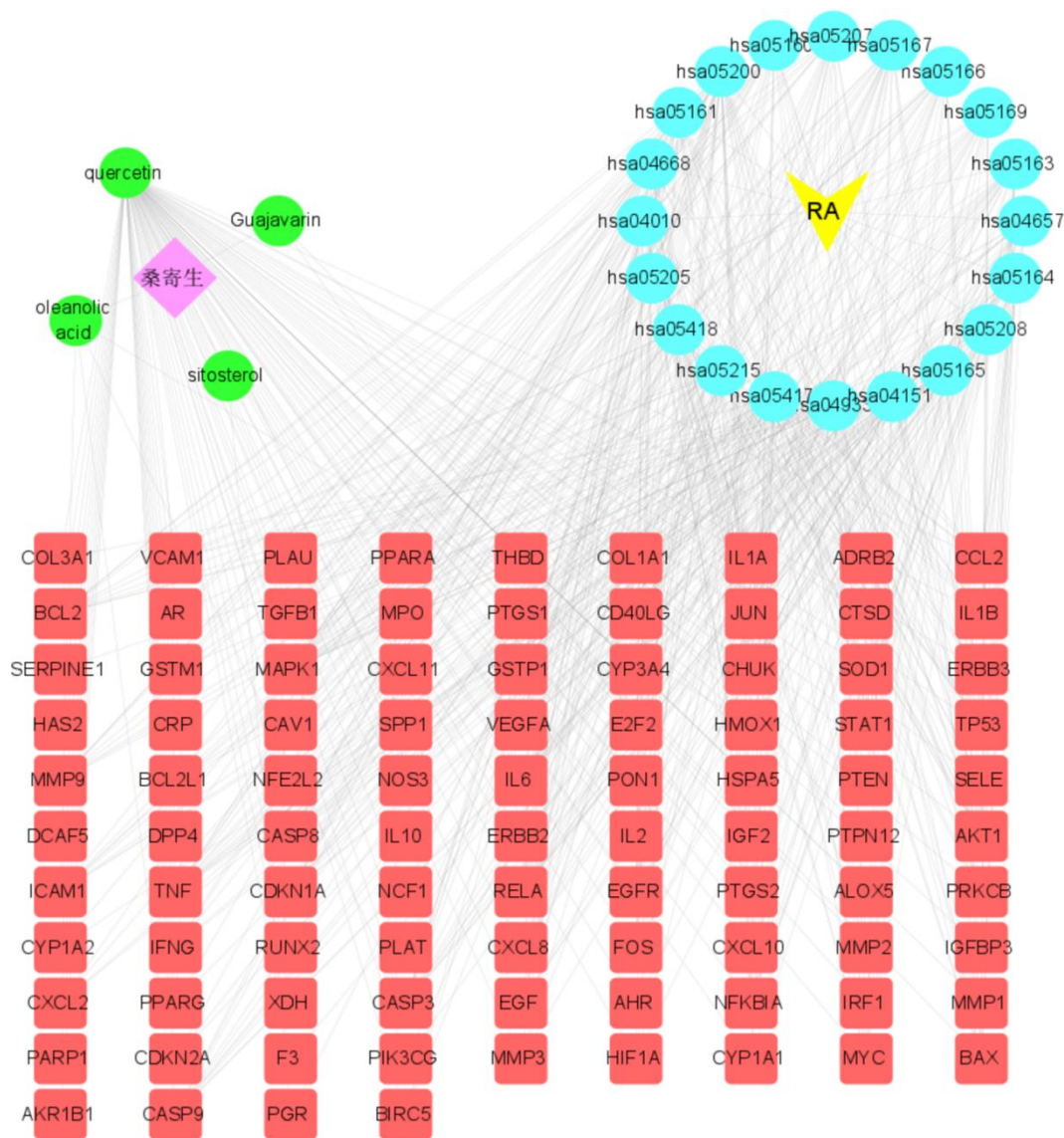


图 10 “成分-靶点-通路”网络

Fig. 10 “Component-target-pathway” network

表 5 桑寄生的有效成分与靶点蛋白的分子对接

Table 5 Molecular docking of effective components of Taxilli herba with target proteins

活性成分	靶点结合能/($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)				
	Akt1(4gv1)	TNF(7law)	IL6(5FUC)	TP53(2g3r)	IL1B(5r7w)
番石榴苷	-38.49	-33.47	-33.05	-35.56	-29.29
齐墩果酸	-38.07	-33.47	-33.89	-38.49	-31.38
槲皮素	-32.64	-26.78	-28.03	-33.89	-28.87
谷甾醇	-32.64	-26.36	-30.54	-37.24	-30.12

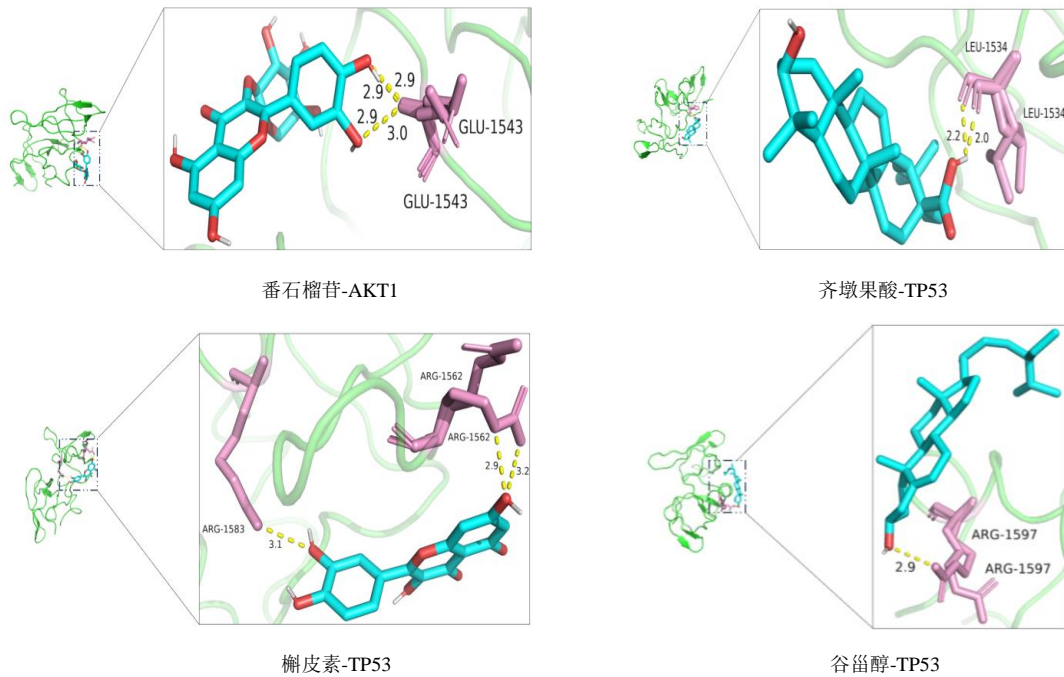


图 11 分子对接示意图

Fig. 11 Molecular docking diagram

3.4 代谢组学与网络药理学联合分析

将代谢组学鉴定的 5 种桑寄生干预后显著回调的内源性差异代谢物与网络药理学获得的 94 个核心靶点共同导入 MetaboAnalyst 6.0 平台的联合通路分析模块。结果表明, 差异代谢物与靶点基因显著共富集于 2 条代谢通路: 花生四烯酸代谢与色氨酸代谢(图 12)。这两条通路同时关联了桑寄生调控的代谢表型与分子靶点网络, 提示其可能是桑寄生祛风湿效应的关键整合枢纽。

4 讨论

4.1 病证结合模型的建立与适用性

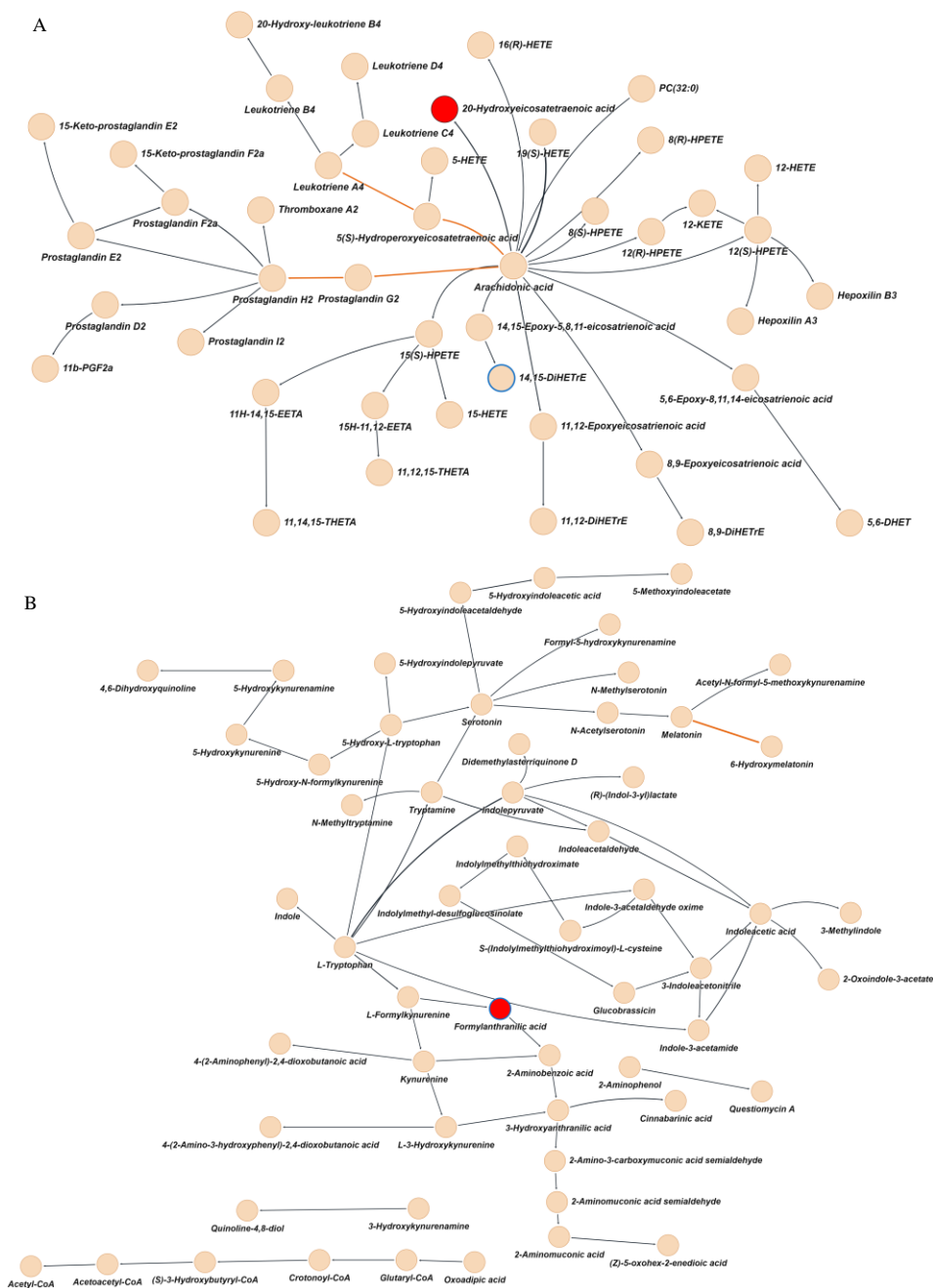
本研究在 CIA 模型基础上, 复合“风寒湿”环境刺激, 成功构建风湿寒痹病证结合大鼠模型。该模型既保留了 RA 特征性的自身免疫性关节损伤, 又模拟了中医“寒湿痹阻”的核心病因病机, 为中药祛风湿作用的药效评价与机制解析提供了更贴近临床证候的载体。病证结合模型是中医传统病机理论与现代实验药理学的有效连接点, 也是本研究开展整合机制分析的方法学前提。

4.2 药效学评价: 抗炎效应与免疫调节的协同作用

本实验研究表明, TCAE 干预能减轻风湿寒痹大鼠关节肿胀, 抑制脾脏指数和胸腺指数升高, 抑制血清中 TNF- α 、IL-1 β 炎症因子生成, 与网络药理

学预测部分结果一致。在 RA 中可诱发 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的过度表达, 进而导致关节破坏, IL-1 β 和 TNF- α 的合成与分泌, 扮演着“中枢罪犯”的角色, 破坏关节软骨、加剧滑膜组织增生、骨破坏和血管翳的形成^[21-22]。胸腺和脾脏是机体最重要的中枢免疫器官和外周免疫器官, 胸腺指数和脾脏指数的变化水平在一定程度上能够反映机体免疫功能的状态^[23]。随着 RA 疾病的病理损伤, 可导致胸腺或脾脏发生肿大^[24]。实验结果表明, 风湿寒痹病证大鼠经 TCAE 干预后, 可有效抑制血清中 TNF- α 、IL-1 β 的含量, 说明 TCAE 通过抑制炎症因子的表达, 进而能抑制风湿寒痹对关节软骨、骨的进一步破坏。同时观察到风湿寒痹病证模型组大鼠脾脏和胸腺的免疫亢进, 但经 TCAE 干预后, 有效抑制了胸腺和脾脏指数升高, 表明桑寄生可能通过恢复亢进的脾脏和胸腺对风湿寒痹病证大鼠起到保护作用。

已有研究多从单一抗炎通路或成分角度阐释桑寄生的药理作用, 如李玲玲等^[9]证实桑寄生总黄酮可改善痹病关节肿胀、抑制炎症因子释放; 周帅琪等^[7]通过网络药理学发现桑寄生可作用于骨质疏松相关靶点。但上述研究多为单一组学或单一维度, 未能系统揭示“成分-靶点-通路-代谢物”的整



A-花生四烯酸代谢; B-色氨酸代谢。
A-arachidonic acid metabolism; B-tryptophan metabolism.

图 12 代谢组学联合网络药理学的共同通路

Fig. 12 Common pathway of metabolomics combined with network pharmacology

体调控关系。本研究在此基础上,采用代谢组学联合网络药理学多维整合策略,首次将信号调控与代谢表型相关联,更完整地揭示桑寄生祛风湿的整体效应机制,是对现有桑寄生药理研究的重要补充与深化。

4.3 基于代谢组学分析桑寄生干预风湿寒痹病证大鼠的作用机制

代谢组学结果表明,桑寄生药物干预组可回调

5 种差异代谢物,使大鼠血清代谢产物趋于正常水平;涉及 4 条权重较大的关键通路。氨基酸代谢紊乱与滑膜炎症反应密切相关^[25-26]。苏氨酸与色氨酸均可调节细胞的应激反应,增强细胞膜表面 Toll 样受体功能,诱导 IL-6 的合成与释放,影响机制肿瘤坏死因子、白细胞介素水平^[27]。2-(甲酰氨基)苯甲酸是色氨酸-犬尿氨的代谢产物,2-(甲酰氨基)苯甲酸

水平的显著下降表明色氨酸-犬尿酸代谢途径的活性受到抑制^[28]。苯乙醛是苯丙氨酸代谢的中间产物，苯丙氨酸代谢可影响机体生理机能和生长发育，能在机体中羟化生成酪氨酸，进一步在肾上腺髓质和神经系统合成肾上腺素多巴胺、去甲肾上腺素等^[29-30]。 β -氨基异丁酸是胸腺嘧啶的分解代谢物，在外周器官组织中有抗炎作用^[31]。本研究发现，风湿寒痹病证大鼠经桑寄生干预后，可回调苯乙醛、2-(甲酰氨基)苯甲酸、苏氨酸、胸腺嘧啶等差异代谢物，桑寄生可能通过调节这些代谢物以及代谢途径，从而改善风湿寒痹病证的情况。

4.4 基于网络药理学分析桑寄生祛风湿的作用机制

网络药理学预测结合分子对接验证显示，槲皮素、谷甾醇、番石榴苷、齐墩果酸是桑寄生发挥祛风湿作用的代表性成分，可作用于 Akt1、TNF、IL1B、IL6、TP53 等 94 个 RA 相关靶点。富集于 PI3K-Akt、TNF、AGE-RAGE、IL-17 等炎症通路。PI3K-Akt 信号通路在 RA 炎症反应中发挥重要作用，参与多种细胞的增殖和凋亡，Akt1 是 3 种密切相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt1、Akt2 和 Akt3) 之一，是 PI3K-Akt 通路的重要组成部分，Akt1 是 PI3K-Akt 通路核心节点，调控滑膜细胞增殖、凋亡及炎症因子释放，Akt 与 RA 介导的炎症呈正相关^[32]。TNF 是与 TNFRSF1A/TNFR1 和 TNFRSF1B/TNFR2 结合的细胞因子，主要由巨噬细胞分泌，通过 FOXP3 去磷酸化损害 RA 患者的调节性 T 细胞 (Treg) 功能，Foxp3 表达下调的 Tregs 可产生促炎细胞因子^[33]。TNF、IL1B、IL6 是关键促炎因子，直接驱动关节破坏，AGE-RAGE 通路参与氧化应激与慢性炎症放大。糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路中 RAGE 在 AGE 积累增加和氧化应激的情况下可能会过表达；AGE 与 RAGE 的结合会导致炎症、平滑肌细胞增殖和内皮功能障碍^[34]。

4.5 代谢组学与网络药理学联合分析：花生四烯酸代谢与色氨酸代谢的关键作用

将代谢组学差异代谢物与网络药理学核心靶点进行联合通路富集分析，结果显示花生四烯酸代谢、色氨酸代谢为两组学共同指向的核心代谢枢纽，是桑寄生发挥祛风湿效应的关键整合节点。花生四烯酸代谢是炎症反应的核心通路，其代谢产物 20-HETE、前列腺素、白三烯等可促进血管扩张、通透性增加、炎症细胞浸润，加重关节肿胀与疼痛。

本研究中，桑寄生可显著下调 20-HETE 水平，并通过调控 Akt1、TNF 等靶点抑制该通路过度激活，减少促炎脂质介质生成，从而阻断炎症放大、减轻滑膜损伤与关节破坏。色氨酸代谢参与免疫稳态、炎症调控及痛觉感知。风湿寒痹状态下，色氨酸-犬尿酸通路异常激活，导致免疫耐受下降、促炎极化增强、痛觉敏化。桑寄生可回调 2-(甲酰氨基)苯甲酸等关键代谢物水平，抑制犬尿酸支路过度活化，恢复 Treg/Th17 平衡、降低痛觉敏感性、改善免疫紊乱，与中医“温通经脉、散寒止痛”功效高度吻合。综上，桑寄生通过调控花生四烯酸代谢发挥快速抗炎镇痛效应，并通过调控色氨酸代谢实现持久免疫稳态重塑，2 条通路协同作用，共同构成其祛风湿的核心机制。

桑寄生通过槲皮素、谷甾醇、番石榴苷、齐墩果酸等活性成分，作用于 Akt1、TNF、IL1B 等关键靶点，调控 PI3K-Akt、TNF 等炎症信号通路，并以花生四烯酸代谢、色氨酸代谢为核心代谢枢纽，发挥抗炎、免疫调节、改善关节损伤的祛风湿效应。本研究从多维整合视角系统阐释了桑寄生祛风湿的科学内涵，为其临床合理应用提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mueller A L, Payandeh Z, Mohammadkhani N, et al. Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3017.
- [2] Kotschenreuther K, Yan S F, Kofler D M. Migration and homeostasis of regulatory T cells in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 947636.
- [3] Lin Y J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [4] 谢美芳, 沈思钰, 周金彬, 等. 雷火灸及寒痹方外敷联合常规西药治疗风湿寒痹型痹病 25 例临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2018, 7(12): 12-15.
Xie M F, Shen S Y, Zhou J B, et al. Clinical observation on 25 cases of rheumatic-cold-bi-type Bi syndrome treated by thunder-fire moxibustion and external application of Hanbi Fang (寒痹方) combined with conventional western medicine [J]. *Rheum Arthritis*, 2018, 7(12): 12-15.
- [5] 孔德忠, 郭礼跃, 欧梁, 等. 基于中医传承辅助平台研究治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎方剂的组方配伍规律 [J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9(8): 12-17.

- Kong D Z, Guo L Y, Ou L, et al. On the compatibility rule of prescriptions for rheumatoid arthritis of cold-dampness obstruction type based on the TCM inheritance auxiliary platform [J]. *Rheum Arthritis*, 2020, 9(8): 12-17.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 321.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025: 321.
- [7] 周帅琪, 梁龙, 于杰, 等. 基于网络药理学探讨独活-桑寄生治疗骨质疏松症的活性成分及生物学基础 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(11): 1584-1591.
Zhou S Q, Liang L, Yu J, et al. Study on the active components and biological basis of *Angelica pubescens Radix-Loranthaceae* in the treatment of osteoporosis based on network pharmacology [J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(11): 1584-1591.
- [8] 黄泽灵, 何俊君, 施珊妮, 等. 基于网络药理学分析牛膝-桑寄生药对治疗骨关节炎的作用机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(29): 4599-4604.
Huang Z L, He J J, Shi S N, et al. Mechanism of *Achyranthes bidentata* Bl.-*Taxillus chinensis* Danser in the treatment of osteoarthritis based on network pharmacology [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(29): 4599-4604.
- [9] 李玲玲, 汪晶, 崔瑛, 等. 基于“病证-效应-生物样本分析”方法的桑寄生祛风湿功效物质及归经研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(10): 1933-1939.
Li L L, Wang J, Cui Y, et al. Antirheumatic substance and meridian tropism of *Loranthus parasiticus* based on “syndrome-efficacy-analysis of biological samples” [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(10): 1933-1939.
- [10] 李玲玲, 管俊, 冯静, 等. 基于“病证-效应-生物样本分析”方法的桑寄生总黄酮祛风湿功效物质及归经研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2203-2208.
Li L L, Guan J, Feng J, et al. Study on the anti-rheumatism effective substances and meridian tropism of the total flavonoids of *Taxillus chinensis* (DC.) based on ‘syndrome-efficacy-analysis of biological samples’ [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(5): 2203-2208.
- [11] Johnson C H, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459.
- [12] 徐杨, 何芷绮, 刘晓凤, 等. 代谢组学在中药复方制剂领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1354-1364.
Xu Y, He Z Q, Liu X F, et al. Progress and challenges of metabolomics in field of traditional Chinese medicine compound preparations [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(4): 1354-1364.
- [13] 谭丽, 龙江兰, 曾志华, 等. 基于网络药理学和代谢组学探讨黄芪四妙汤治疗 2 型糖尿病的作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(15): 4207-4219.
- Tan L, Long J L, Zeng Z H, et al. Mechanism of Huangqi Simiao Decoction in treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and metabolomics [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(15): 4207-4219.
- [14] 刘佳莉, 夏玉苹, 陈柳燕, 等. 不同寄主植物桑寄生水提物对斑马鱼胚胎心脏发育毒性及机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(1): 160-171.
Liu J L, Xia Y P, Chen L Y, et al. Cardiac developmental toxicity and mechanism of aqueous extracts of *Taxilli Herba* from different hosts in zebrafish embryo [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(1): 160-171.
- [15] 黄春桃, 杨雪, 侯小涛, 等. 海洋中药厚藤水提物对风湿寒痹证和风湿热痹证大鼠足趾肿的作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3): 109-113.
Huang C T, Yang X, Hou X T, et al. Effect of aqueous extract of Chinese marine medicine Houteng on pedal swelling in rheumatoid arthritis rats with fengshihanbi or fengshirebi syndrome [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2021, 37(3): 109-113.
- [16] 李会影, 王增玲, 刘建璇, 等. 升阳益胃汤对功能性消化不良模型大鼠的作用机制研究 [J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(2): 219-221.
Li H Y, Wang Z L, Liu J X, et al. Study on mechanism of Shengyang Yiwei decoction (升阳益胃汤) on functional dyspepsia model rats [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2023, 30(2): 219-221.
- [17] 朱健, 武璐璐, 张全书, 等. 枫杨乙醇提取物对胶原诱导性关节炎大鼠的治疗作用及其机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(1): 117-123.
Zhu J, Wu L L, Zhang Q S, et al. Therapeutic effect of ethanol extract of *Pterocarya hupehensis* Skan on collagen-induced arthritis rats and its mechanism [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2019, 35(1): 117-123.
- [18] 郭步伐, 杨杰, 彭启伦, 等. 天麻-附子祛风通络药对抗类风湿性关节炎风寒湿痹症大鼠的干预机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32(5): 831-836.
Guo B F, Yang J, Peng Q L, et al. The intervention mechanism of *Gastrodia elata* Bl and *Radix Aconiti Lateralis Preparata* herb pairs (GRHP) on rats with rheumatoid arthritis and wind-cold-dampness arthralgia [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2020, 32(5): 831-836.
- [19] 冯凯, 张文杰, 吴泽钰, 等. 基于网络药理学和动物实验探究桑寄生对牙周炎的防治作用 [J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(4): 461-470.
Feng K, Zhang W J, Wu Z Y, et al. Exploring the preventive and therapeutic effects of *Taxilli Herba* on

- periodontitis based on network pharmacology and animal experiments [J]. J Xinjiang Med Univ, 2024, 47(4): 461-470.
- [20] 郝婷, 马英, 焦扬, 等. 基于网络药理学和分子对接的宣肺败毒方治疗急性呼吸窘迫综合征的机制及验证研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(4): 292-301.
Hao T, Ma Y, Jiao Y, et al. Mechanism and confirmatory study of Xuanfei Baidu Decoction on treating ARDS based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2024, 43(4): 292-301.
- [21] Kim E Y, Moudgil K D. Immunomodulation of autoimmune arthritis by pro-inflammatory cytokines [J]. Cytokine, 2017, 98: 87-96.
- [22] Chen Z, Bozec A, Ramming A, et al. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(1): 9-17.
- [23] 李梅, 蒋锦梅, 欧大明, 等. 白术多糖对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4): 552-557.
Li M, Jiang J M, Ou D M, et al. Effect of polysaccharide of *Atractylodes macrocephala koidzon* anti-inflammatory effects and TPLR4/NF- κ B signaling pathway in rats with rheumatoid arthritis [J]. Acta Univ Med Anhui, 2022, 57(4): 552-557.
- [24] 李凤金, 霍金海, 王伟明. 桉榔子醇提取物抗类风湿性关节炎的作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(4): 72-79.
Li F J, Huo J H, Wang W M. Therapeutic effects and mechanism of ethanol extract of *Arenga pinnata* fruits on rheumatoid arthritis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2021, 37(4): 72-79.
- [25] Furukawa H. Plasma amino acid profiles in collagen disease patients with interstitial lung disease [J]. Immunome Res, 2013, 9(1): 1-6.
- [26] 吕丽苹, 胡扬, 宋辉, 等. 中药及民族药治疗类风湿性关节炎的代谢组学研究进展 [J]. 中南药学, 2023, 21(1): 192-198.
Lü L P, Hu Y, Song H, et al. Research progress in metabolomics of traditional Chinese medicine and ethnic medicine for rheumatoid arthritis [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(1): 192-198.
- [27] Urbaniak B, Plewa S, Klupczynska A, et al. Serum free amino acid levels in rheumatoid arthritis according to therapy and physical disability [J]. Cytokine, 2019, 113: 332-339.
- [28] Zhang C J, Zhou S N, Chang H J, et al. Metabolomic profiling identified serum metabolite biomarkers and related metabolic pathways of colorectal cancer [J]. Dis Markers, 2021, 2021: 6858809.
- [29] 魏丹丹, 段金彪, 宿树兰, 等. 菊茎叶提取物改善肠功能失调的代谢组学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3084-3093.
Wei D D, Duan J a, Su S L, et al. Extracts from stems and leaves of *Chrysanthemum morifolium ameliorate* gut dysfunction by a fecal metabolomic approach [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(13): 3084-3093.
- [30] 俞蕾敏, 刘庆生, 赵珂佳, 等. 肠易激综合征小鼠粪便代谢组学及炒白术干预作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(6): 708-715.
Yu L M, Liu Q S, Zhao K J, et al. Fecal metabolic profiling in a murine model of irritable bowel syndrome and the intervention role of prepared *Atractylodes macrocephala* [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(6): 708-715.
- [31] 何东初, 李蒋凤. 基于代谢组学探讨痹症宁方治疗风寒湿痹型类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(34): 21-25, 35.
He D C, Li J F. Explore the action mechanism of Bizhengning Decoction in the treatment of wind-cold-dampness bi type rheumatoid arthritis based on metabolomics [J]. China Med Her, 2023, 20(34): 21-25, 35.
- [32] He J X, Lin X, Wang X C, et al. Arecoline hydrobromide suppresses PI3K/AKT pathway in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and relieves collagen-induced arthritis in mice [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 124: 110925.
- [33] Zhang J Q, Liu H J, Chen Y H, et al. Augmenting regulatory T cells: New therapeutic strategy for rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1312919.
- [34] 田良良, 殷志如, 曹光昭, 等. 基于代谢组学和生物信息学的西洋参三七丹参颗粒抗衰老作用及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1932-1946.
Tian L L, Yin Z R, Cao G Z, et al. Anti-aging effect and molecular mechanism of Xiyangshen Sanqi Danshen Granules based on metabolomics and bioinformatics [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(7): 1932-1946.