

基于网络药理学和分子对接技术探讨巴戟天治疗类风湿性关节炎的作用机制

杨艳妮¹, 袁培培², 冯敖梓^{3*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

3. 暨南大学附属第一医院 临床研究部, 广东 广州 510000

摘要: 目的 采用网络药理学方法和分子对接技术, 探讨巴戟天治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的作用机制。方法 通过 TCMSP、GeneCards、OMIM、TTD 以及 String 数据库获得巴戟天活性成分、作用靶点以及 RA 相关疾病靶点, 采用 Cytoscape 3.7.1 软件绘制“化学成分-靶点-RA”网络图, 采用 String 和 DAVID 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI)、基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析, 使用 Chemdraw、PyMOL、AutoDock Tools 软件以及 RCSB PDB 数据库对活性成分与关键靶点进行分子对接。结果 共筛选出 11 个巴戟天活性成分和 37 个关键靶点, GO 功能和 KEGG 通路富集分析显示巴戟天可能通过信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、蛋白质结合、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合等生物学过程, 作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)、JAK2、半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)、髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL1) 等关键靶点的表达, 进一步调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、癌症信号通路、HTLV-1 感染等信号通路, 从而治疗 RA。分子对接结果显示, 巴戟天中活性成分与关键靶点间存在分子结合位点。结论 巴戟天能够通过多成分、多靶点、多通路、多机制治疗 RA。

关键词: 巴戟天; 类风湿性关节炎; 网络药理学; 分子对接; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; Janus 激酶 1; Janus 激酶 2; 半胱氨酸蛋白酶-1; 髓样细胞白血病蛋白 1

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)05-1463-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.05.022

Mechanisms of *Morindae Officinalis Radix* in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YANG Yan-ni¹, YUAN Pei-pei², FENG Ao-zi³

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Institute of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Department of Clinical Research, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510000, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Bajitian (*Morindae Officinalis Radix*) in treatment of rheumatoid arthritis (RA) by using network pharmacology methods and molecular docking. **Methods** Active ingredient and action targets of *Morindae Officinalis Radix*, and RA-related disease targets were obtained through TCMSP, GeneCards, OMIM, TTD and String databases; Cytoscape 3.7.1 software was used to draw “active ingredient-target-RA” network diagram; String and DAVID database were used for protein-protein interaction (PPI), gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. Molecular docking of active ingredient and key targets were performed by Chemdraw, PyMOL, AutoDock Tools software and RCSB PDB database. **Results** A total of 11 active ingredients and 37 key targets of *Morindae Officinalis Radix* were screened out. GO function and KEGG pathway enrichment analysis showed that *Morindae Officinalis Radix* may treat RA through biological processes such as signal transduction, transcription initiation of RNA polymerase II promoter, protein binding, and adenosine

收稿日期: 2021-11-12

作者简介: 杨艳妮 (1996—), 硕士研究生, 研究方向为脊柱退行性疾病的预防与康复治疗。E-mail: 2514723667@qq.com

*通信作者: 冯敖梓, 男, 助理研究员, 从事医学公共数据挖掘、生物信息学分析结直肠癌分子标志物研究以及以免疫治疗和化疗为代表的辅助治疗疗效评价。E-mail: 13710298255@163.com

triphosphate (ATP) binding, acting on key targets such as mammalian target of rapamycin (mTOR), Janus kinase 1 (JAK1), JAK2, Caspase-1, myeloid cell leukemia protein 1 (MCL1), regulating signaling pathways such as phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt) signaling pathway, cancer signaling pathway and HTLV-1 infection. Molecular docking results showed that there were molecular binding sites between active components of *Morindae Officinalis Radix* and key targets. **Conclusion** *Morindae Officinalis Radix* can treat RA through multiple components, multiple targets, multiple pathways and multiple mechanisms.

Key words: *Morindae Officinalis Radix*; rheumatoid arthritis; network pharmacology; molecular docking; mTOR; Janus kinase 1; Janus kinase 2; Caspase-1; myeloid cell leukemia 1

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性的自身免疫性疾病, 不仅会出现慢性滑膜炎、关节肿大、骨以及软骨及其周围组织的持续性损伤, 之后还会引起骨折、畸形、心血管疾病、精神性疾病甚至死亡^[1-4]。研究显示, 全世界 0.5%~1.0% 的人口患有 RA, RA 是引起残疾的主要原因之一^[5-6]。我国 RA 发病率约为 0.4%, 且与年龄呈正相关^[7]。RA 是我国最常见的慢性疾病之一, 不仅给患者带来极大的痛苦, 也给社会造成巨大的负担。目前 RA 的病理机制尚不明确, 但多数学者认为其主要与炎症细胞、巨噬细胞、淋巴细胞以及成纤维样滑膜细胞有关, RA 发病过程中成纤维样滑膜细胞会产生多种趋化因子和细胞因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等, 这些趋化因子和细胞因子会通过迁移和侵袭进入关节引起滑膜炎、骨和软骨的损伤^[8-10]。

根据 RA 的临床表现, 中医将其归纳为痹症的范围, 其主要是由于肝肾不足、气血亏虚、感受风寒湿邪所致^[11]。巴戟天为茜草科植物巴戟天 *Morinda officinalis* How 的干燥根, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 常用于治疗风湿痹痛、筋骨痿软等疾病^[12]。现代药理学研究表明, 巴戟天具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用, 临床常用巴戟天治疗 RA^[13-16]。但巴戟天治疗 RA 的具体作用机制尚不清楚。近几年, 随着生物信息学的快速发展, 药理学和生物网络的综合方法广泛被应用于生命科学领域^[17-19]。网络药理学是人工智能和大数据时代药物系统性研究的新兴原创学科, 其融合系统生物学、生物信息学、网络科学等学科, 从系统层次和生物网络的整体角度解析药物与疾病之间的分子关联, 揭示药物的系统性药理机制, 从而指导新药研发和临床诊疗^[20-22]。本研究采用网络药理学结合分子对接方法探讨巴戟天治疗 RA 的主要靶点和通路, 以期为深入研究其相关机制提供参考。

1 方法

1.1 巴戟天活性成分的获取

在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://tcmsp.w.com>) 输入关键词“巴戟天”进行检索, 设置口服生物利用度 (Oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 进行筛选, 并通过文献检索收集巴戟天活性成分信息, 整理数据, 删除重复和结构不明的成分。

1.2 巴戟天药物靶点的预测

利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 获得巴戟天活性成分对应的 SMILES 号, 在 Swiss TargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 输入 SMILES 号进行靶点预测, 导出结果并保存, 合并 TCMSP 数据库预测得到的靶点作为巴戟天的药物靶点。

1.3 巴戟天药物靶点的整理

把 SwissTargetPrediction 数据库获得的结果, 以可能性 > 0 进行筛选, 同时与 TCMSP 数据库预测到的靶点进行整理, 去除重复; 再利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 中的 UniprotKB 对预测的靶点蛋白名称与基因名称转换, 得到最终的关键靶点。

1.4 RA 相关靶点的预测

分别在 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>)、TherapeuticTargetDatabase 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 输入关键词“rheumatoid arthritis”, 同时设定物种为人, 选择基因, 收集相关靶点信息。将 3 个数据库获得的结果进行整理去除重复项, 得到最终的靶点。

1.5 “活性成分-靶点-RA”网络的构建

使用在线网络绘图工具 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 绘制巴戟天活性成分潜在靶点与 RA 疾病相关靶点的 Venn 图, 找出巴戟

天与疾病的交集靶点；将交集靶点导入 Cytoscape 3.7.1 软件构建“活性成分-靶点-RA”网络。

1.6 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析

将核心靶点导入 String 数据库 (<https://www.string-db.org/>)，设定物种为人，筛选出结合评分 ≥ 0.7 的靶点，将其导入 Cytoscape 软件中得到 PPI 可视化网络图；将度值排名前 10 的靶点筛选出来，绘制关键靶点的可视化网络图。

1.7 生物功能预测

以所有节点度值 $\geq$ 中位数的标准进行筛选，将关键靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)，选择官方基因名，设定物种为人。进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析，将 $P < 0.05$ 作为

筛选标准。

1.8 分子对接

采用 Chemdraw 软件绘制巴戟天活性成分的 3D 结构，在 RCSB PDB 数据库中下载哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)、Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1)、JAK2、半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)、髓样细胞白血病蛋白 1 (myeloid cell leukemia 1, MCL1) 的蛋白靶点，采用 PyMOL 对原 PDB 蛋白分子进行处理；使用 AutoDock Tools 软件进行分子对接，选取最合适的构象，使用 PyMOL 做出 3D 结合模式图。

2 结果

2.1 巴戟天活性成分的获取

通过 TCMSP 和文献检索共获得 231 个巴戟天活性成分，设置 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 进行筛选，共获得 11 个巴戟天活性成分，见表 1。

表 1 巴戟天活性成分

Table 1 Active ingredients of *Morindae Officinalis Radix*

Mol ID	活性成分	PubChem ID	OB/%	DL
MOL001506	鲨烯	638072	33.55	0.42
MOL002879	己二酸二异辛酯	33934	43.59	0.39
MOL002883	油酸乙酯	5363269	32.40	0.19
MOL000358	β -谷甾醇	222284	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇	12303645	36.91	0.75
MOL006147	茜素-2-甲醚	80103	32.81	0.21
MOL009495	2-羟基-1,5-二甲氧基-6-(甲氧基甲基)-9,10-蒽醌	16203753	95.85	0.37
MOL009496	1,5,7-三羟基-6-甲氧基-2-甲氧基甲基蒽醌	11674044	80.42	0.38
MOL009500	1,6-二羟基-5-甲氧基-2-(甲氧基甲基)-9,10-蒽醌	11674044	104.54	0.34
MOL009503	1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌	13412786	104.33	0.21
MOL009524	豆甾醇	7067828	36.91	0.75

2.2 巴戟天活性成分和 RA 疾病靶点

将 TCMSP 和 SwissTargetPrediction 数据库预测的结果进行整理，去除重复，再通过 Uniprot 数据库进行靶基因匹配，得到 115 个潜在靶点。在 OMIM、GeneCards、TherapeuticTargetDatabase 数据库进行 RA 疾病相关靶点的预测，整理结果得到 1197 个潜在靶点。使用在线绘图工具将药物预测所得靶点与疾病对应靶点进行映射，绘制 Venn 图，得到核心靶点 37 个 (图 1)。

2.3 “活性成分-靶点-RA”网络分析

将巴戟天的 11 个活性成分与预测到的 37 个核心靶点导入 Cytoscape 软件，构建“活性成分-靶点-RA”网络 (图 2)，包括 50 个节点、133 条边，其中度值排名靠前的活性成分为 β -谷甾醇、谷甾醇、豆甾醇、油酸乙酯和 1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌。

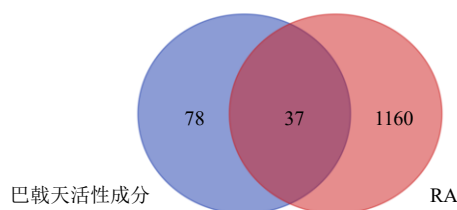


图 1 巴戟天活性成分和 RA 靶点的 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of active ingredient of *Morindae Officinalis Radix* and RA targets

2.4 PPI 网络分析

将疾病与活性成分的核心靶点导入 String 数据库，采用 Cytoscape 软件绘制 PPI 网络图 (图 3)，包括 35 个节点，构成 95 个相互作用关系。度值越大，节点越大，则蛋白之间的关系越密切。度值排名前 5 的靶点分别为 mTOR、JAK1、JAK2、Caspase-3 和 MCL1。

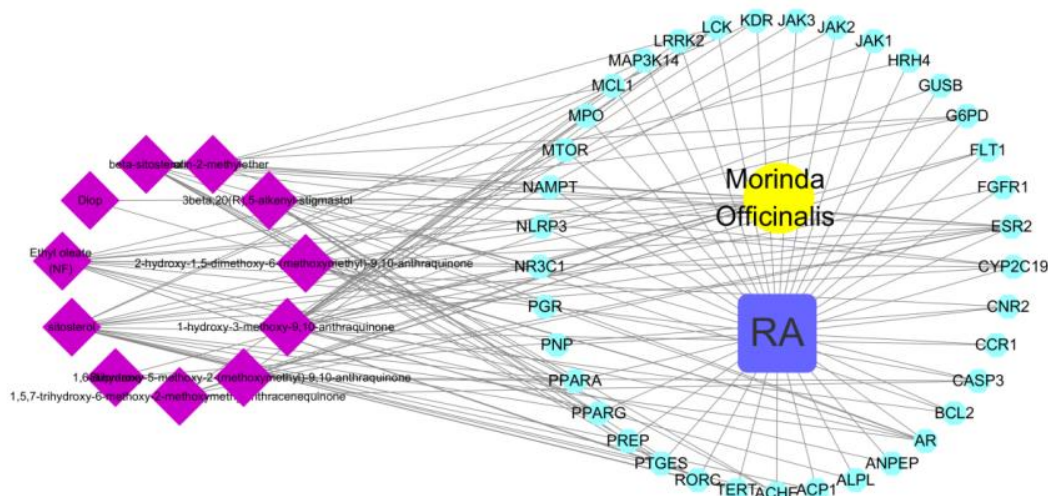


图 2 “活性成分-靶点-RA”网络

Fig. 2 “Active ingredient-target-RA” network

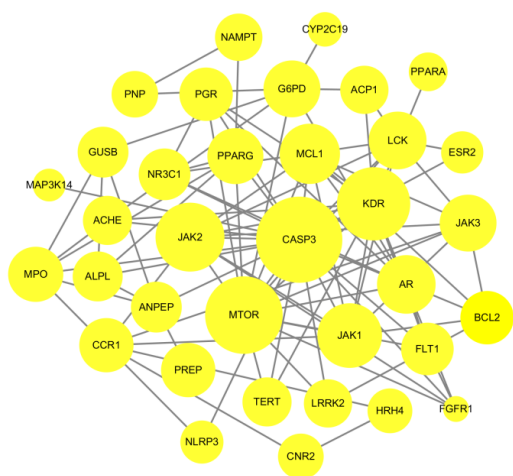


图 3 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network

2.5 富集分析

通过 GO 功能分析, 共获得 328 个 $P < 0.05$ 的 GO 功能条目, 包括 84 个生物过程、15 个细胞成分和 32 个分子功能条目, 选取排名前 10 的条目绘制 GO 功能分析图, 见图 4。在生物过程 (biological process, BP) 中, 涉及信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、蛋白质的磷酸化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、对脂多糖的反应等; 在细胞组分 (cellular component, CC) 中, 涉及细胞膜、细胞质、细胞核等; 在分子功能 (molecular function, MF) 中, 涉及蛋白质结合、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 结合、DNA 序列特异性结合等。KEGG 通路富集分析得到磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B

(protein kinase B, Akt) 信号通路、前列腺癌、癌症通路、弓形虫病、EB 病毒感染等 15 条相关信号通路, 见图 5。

2.6 分子对接

分子对接结果显示, 1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌、 β -谷甾醇、豆甾醇、谷甾醇、油酸乙酯与 Caspase-1、JAK1、JAK2、MCL1、mTOR 均存在结合位点, 其对应的最低结合能见表 2, 提示活性成分与靶点之间可能存在氢键连接、 π - π 共轭、疏水堆积等分子间结合力, 活性成分与关键靶点氢键连接情况见图 6。

3 讨论

RA 是一种以关节滑膜炎为主的慢性系统性自身免疫性疾病, 临床主要表现为手、足小关节等多发性关节炎, 可导致患者关节疼痛、损坏甚至功能丧失, 严重影响患者生活质量^[23-24]。目前 RA 的发病机制尚不明确, 但多数研究认为 T 淋巴细胞及巨噬细胞释放大量炎性细胞因子引起骨关节破坏是 RA 发病的主要机制^[25]。中医认为风、寒、湿、热、痰、瘀等邪, 滞留在肢体筋脉、关节、肌肉, 经络闭阻, 不通则痛, 是痹症发生的基本病机, 治疗主要以散寒止痛、祛风除湿、通经活络为主^[26-27]。巴戟天为茜草科植物巴戟天 *M. officinalis* How 的干燥根, 其性微温, 味甘、辛, 归肾、肝经, 具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效, 主要用于治疗阳痿遗精、宫冷不孕、月经不调、少腹冷痛、风湿痹痛、筋骨痿软等症。大量的基础研究与临床研究证实, 巴戟天是治疗 RA 的有效药物。张建花^[28]研究发现巴戟天总环烯醚萜苷及水晶兰苷能明显抑制成纤维

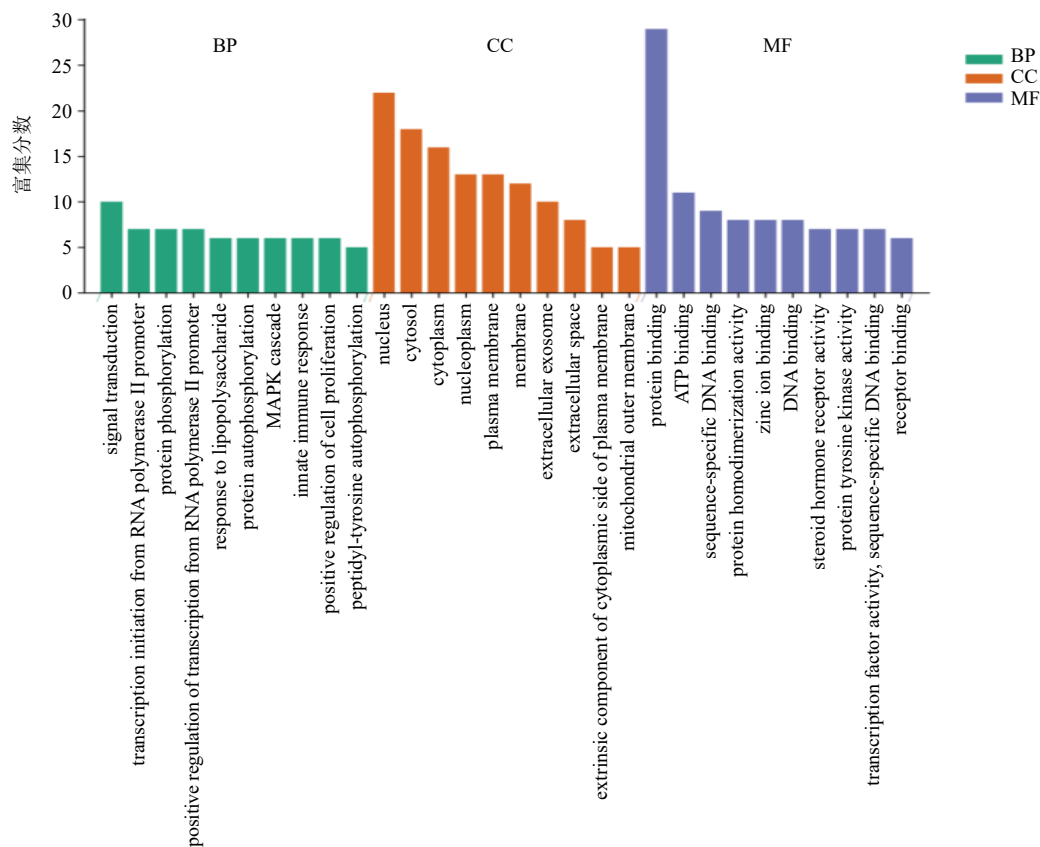


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO function enrichment analysis

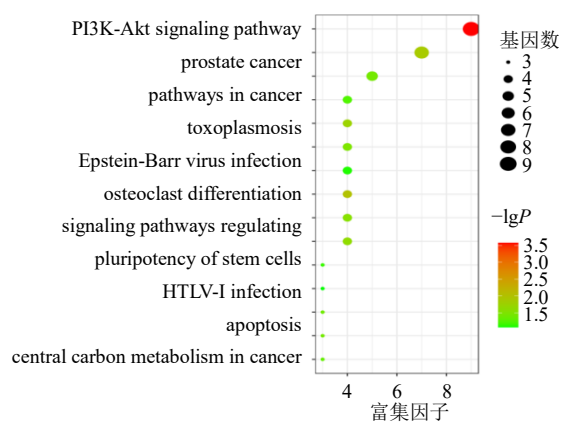


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

样滑膜细胞的增殖及炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8 的产生。史辑等^[29]发现巴戟天提取物能有效降低 RA 大鼠血清中炎症因子水平。临床上用于治疗 RA 的常用药物风湿 II 号胶囊的主要成分为巴戟天、淫羊藿、鹿角胶等。

本研究通过 TCMSP 数据库和相关文献对巴戟天进行检索得到活性成分和潜在靶点, 潜在靶点包括 mTOR、JAK1、JAK2、Caspase-3、MCL1、JAK3、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (lymphocyte-specific protein tyrosine kinase, LCK)、雄激素受体 (androgen receptor, AR)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 等。

表 2 巴戟天活性成分与关键靶点的最低结合能

Table 2 Minimum binding energy of active components of *Morindae Officinalis Radix* and key target

成分	最低结合能/(kJ·mol ⁻¹)				
	Caspase-1	JAK1	JAK2	MCL1	mTOR
1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌	-19.478 8	-23.324 4	-22.655 6	-23.324 4	-22.070 4
β-谷甾醇	-26.584 8	-32.436 8	-24.411 2	-19.437 0	-21.652 4
3β,20(R)-5-烯基-豆甾醇	-24.578 4	-23.408 0	-18.392 0	-19.562 4	-21.234 4
谷甾醇	-24.244 0	-22.781 0	-23.742 4	-21.527 0	-25.999 6
油酸乙酯	-4.681 6	-5.643 0	-1.713 8	-6.228 2	-5.183 2

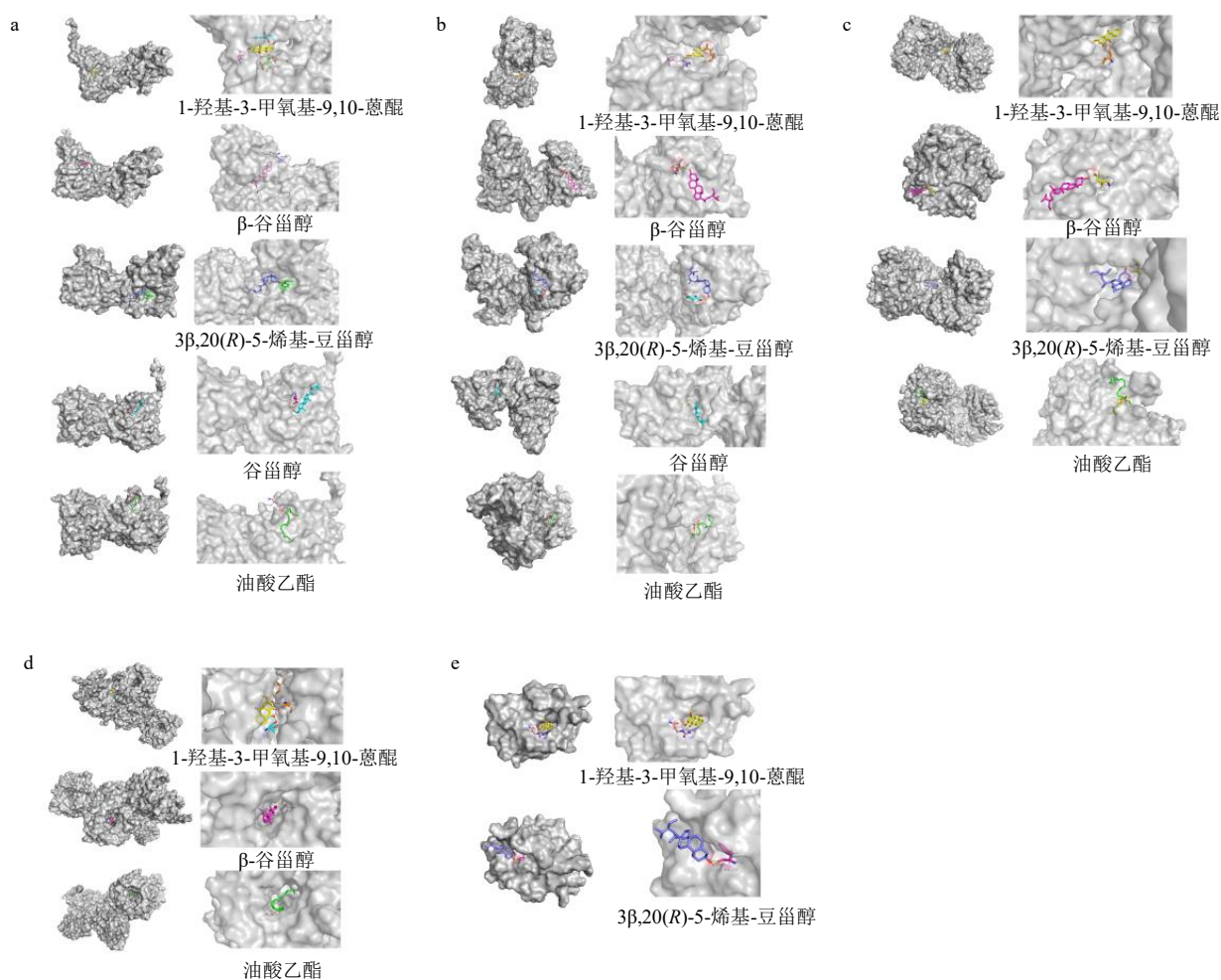


图 6 巴戟天活性成分与关键靶点的分子对接情况

Fig. 6 Molecular docking of active components of *Morindae Officinalis Radix* and key target

研究表明, mTOR 能抑制成纤维样滑膜细胞的浸润, 抑制细胞中炎症因子的表达, 调节细胞生长、增殖、分化和凋亡, 对肿瘤具有抑制作用^[30]。mTOR 参与成纤维样滑膜细胞的侵袭行为, 对 RA 具有保护作用。JAK1 和 JAK2 是 JAK 家族的主要成员, 参与细胞中的信号转导、免疫反应和炎症反应^[31]。已有大量的研究表明, JAK-信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcriptions, STAT) 信号通路参与滑膜细胞功能。使用 JAK 抑制剂治疗 RA 已经广泛被接受。Caspase-3 是半胱氨酸蛋白酶家族成员, 对于细胞凋亡有着重大意义, 而凋亡是 RA 成纤维样滑膜细胞一种重要的表型。Schwartz 等^[32]发现抑制 JAK 表达后, RA 症状得到

明显的缓解。Wang 等^[33]发现诺特罗可直接与 JAK 激酶结构域中的 3 个关键位点结合, 从而抑制 JAK-STAT 信号传导, 减少炎症细胞因子和趋化因子释放, 治疗 RA。He 等^[34]发现促进 JAK1/STAT1/STAT6 的磷酸化能够抑制胶原诱导型关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠的滑膜炎, 缓解 RA 症状。本研究结果发现巴戟天可能通过以上多个靶点调控 RA 的炎症反应。

GO 功能富集分析显示, 巴戟天通过信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、蛋白质的磷酸化、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等 BP, 细胞膜、细胞质、细胞核等 CC, 对脂多糖的反应、蛋白质结合、ATP 结合、DNA 序列特异性结合等 MF

治疗 RA。KEGG 通路富集分析结果显示巴戟天通过作用于 PI3K-Akt 信号通路、前列腺癌、癌症通路、弓形虫病、EB 病毒感染等信号通路治疗 RA。PI3K-Akt 信号通路能够调控炎症因子的释放和与增殖、凋亡、炎症有关的酶的形成来参与 RA 的病理过程^[35-36]。mTOR 最重要的生物学功能是调节蛋白质翻译,在 RA 病理过程中激活 mTOR 可以调节凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤 2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 蛋白质合成并且影响成纤维样滑膜细胞的增殖^[37]。PI3K-Akt 信号通路激活后,引起 Akt 的磷酸化,磷酸化的 Akt 能够促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,并增加炎症因子的表达^[38]。

采用分子对接技术验证巴戟天活性成分 1-羟基-3-甲氧基-9,10-蒽醌、 β -谷甾醇、 $3\beta,20(R)$ -5-烯基-豆甾醇、谷甾醇、油酸乙酯与关键靶点 Caspase-1、JAK1、JAK2、MCL1、mTOR 的结合能力,结果显示活性成分与关键靶点间均存在结合位点,最低结合能为 $-32.47\sim-1.71$ kJ/mol,主要存在氢键连接、 π - π 共轭、疏水堆积等分子间结合力。

综上所述,本研究采用网络药理学探究了巴戟天治疗 RA 的物质基础及作用机制,表明巴戟天治疗 RA 具有多成分、多靶点、多通路、多机制的特点,为巴戟天治疗 RA 的深入研究提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 彭琳秀,单进军,钱文娟,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 的类风湿性关节炎大鼠脂质代谢紊乱及祖师麻片的干预作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4356-4365.
- [2] Greenblatt H K, Kim H A, Bettner L F, et al. Preclinical rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis prevention [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 289-296.
- [3] Krause A, Rubbert-Roth A. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis [J]. *Z Rheumatol*, 2019, 78(3): 228-235.
- [4] Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis [J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, 153(2): 243-255.
- [5] Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(5): 101477.
- [6] England B R, Thiele G M, Anderson D R, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications [J]. *BMJ*, 2018, 361: k1036.
- [7] 叶香兰,郑钰铮,邱志伟,等. 槲皮素治疗类风湿关节炎的作用机制探讨 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(2): 47-50.
- [8] Giannini D, Antonucci M, Petrelli F, et al. One year in review 2020: Pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(3): 387-397.
- [9] Aletaha D, Smolen J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review [J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [10] Weyand C M, Goronzy J J. The immunology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-18.
- [11] 陈梦娜,刘健,齐亚军,等. 基于关联规则和聚类分析挖掘刘健教授治疗类风湿关节炎的用药规律 [J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(11): 32-35.
- [12] 饶鸿宇,陈滔彬,何彦,等. 南药巴戟天化学成分与药理研究进展 [J]. 中南药学, 2018, 16(11): 1567-1574.
- [13] 郎霞,张海虹,李会芳. 巴戟天治疗抑郁症在整合药理学下的作用机制探索 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 64-71.
- [14] Zhang J H, Xin H L, Xu Y M, et al. *Morinda officinalis* How. -A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 230-255.
- [15] 哈梦莹. 杨玉兰主任中药治疗类风湿性关节炎经验 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(79): 15619.
- [16] 唐蔚. 益气散寒通络法治疗类风湿性关节炎 30 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2011, 17(4): 67-68.
- [17] Carriço J A, Sabat A J, Friedrich A W, et al. Bioinformatics in bacterial molecular epidemiology and public health: Databases, tools and the next-generation sequencing revolution [J]. *Eur Commun Dis Bull*, 2013, 18(4): 20382.
- [18] Yuan H D, Ma Q Q, Cui H Y, et al. How can synergism of traditional medicines benefit from network pharmacology? [J]. *Molecules*, 2017, 22(7): E1135.
- [19] Zhao S, Iyengar R. Systems pharmacology: Network analysis to identify multiscale mechanisms of drug action [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, 52: 505-521.
- [20] Luo T T, Lu Y, Yan S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [21] Kibble M, Saarinen N, Tang J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(8): 1249-1266.
- [22] 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.
- [23] Holers V M, Demoruelle M K, Kuhn K A, et al.

- Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: Protection turns to destruction [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(9): 542-557.
- [24] 王舒婷, 刘坚, 韦嵩. 老年和青年类风湿关节炎患者发病特点及治疗对比研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(6): 665-668.
- [25] Luque-Campos N, Contreras-López R A, Jose Paredes-Martínez M, *et al*. Mesenchymal stem cells improve rheumatoid arthritis progression by controlling memory T cell response [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 798.
- [26] 朱文, 汪悦. 《临证指南医案》痹症诊疗特色分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1358-1359.
- [27] 梁晓东, 刘轶凡, 唐迎雪. 治痹用药配伍特色探析 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1267-1269.
- [28] 张建花. 巴戟天环烯醚萜苷类成分抗类风湿性关节炎的作用研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2018.
- [29] 史辑, 崔妮, 贾天柱. 巴戟天祛风湿有效部位筛选及其作用机制研究 [A] // 2014 年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会议讲义 [C]. 南京: 中华中医药学会, 2014.
- [30] Qi W Z, Lin C X, Fan K, *et al*. Hesperidin inhibits synovial cell inflammation and macrophage polarization through suppression of the PI3K/AKT pathway in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 306: 19-28.
- [31] Schwartz D M, Kanno Y, Villarino A, *et al*. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 843-862.
- [32] Wang Q, Zhou X, Yang L, *et al*. The natural compound notopterol binds and targets JAK2/3 to ameliorate inflammation and arthritis [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(11): 108158.
- [33] He L H, Luan H J, He J, *et al*. Shikonin attenuates rheumatoid arthritis by targeting SOCS1/JAK/STAT signaling pathway of fibroblast like synoviocytes [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 96.
- [34] Yu G P, Huang B, Chen G Q, *et al*. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 promotes lung cancer cells proliferation and invasion via PI3K/Akt/mTOR axis [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(10): 1806-1816.
- [35] Li S, Chen J W, Xie X, *et al*. Autophagy inhibitor regulates apoptosis and proliferation of synovial fibroblasts through the inhibition of PI3K/AKT pathway in collagen-induced arthritis rat model [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2065-2076.
- [36] Qu Y, Wu J, Deng J X, *et al*. MicroRNA-126 affects rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation and apoptosis by targeting PIK3R2 and regulating PI3K-AKT signal pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 74217-74226.
- [37] Hammaker D, Nygaard G, Kuhs A, *et al*. Joint location-specific JAK-STAT signaling in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2019, 1(10): 640-648.
- [38] Matsuda S, Nakanishi A, Wada Y, *et al*. Roles of PI3K/AKT/PTEN pathway as a target for pharmaceutical therapy [J]. *Open Med Chem J*, 2013, 7: 23-29.

[责任编辑 李亚楠]