

基于网络药理学与分子对接技术探讨加味除湿定痛方防治 痛风性关节炎的作用机制

晏和国¹, 马璇¹, 陈冰冰¹, 钱和¹, 解静^{1, 2*}

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南省中西医结合慢病防治重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 通过网络药理学及分子对接技术探究加味除湿定痛方防治痛风性关节炎(GA)的作用机制。**方法** 利用TCMSP、DisGeNET、GeneCards和OMIM数据库筛选加味除湿定痛方的活性成分、靶点及GA相关靶点,随后利用Cytoscape_v3.7.1软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图及蛋白质-蛋白质相互作用网络,然后使用DAVID进行生物信息学富集分析,最后使用Autodock进行分子对接验证。**结果** 加味除湿定痛方防治GA的核心蛋白为前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、转化生长因子- β 1(TGF β 1)、白细胞介素-10(IL-10)、趋化因子配体2(CCL2)、沉默信息调节因子1(SIRT1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(Caspase-1)等;有效活性成分主要有槲皮素、3-烯醇酸、野黄芩素等;涉及的主要信号通路包括癌症、PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路、TNF信号通路、破骨细胞分化、Th17细胞分化、HIF-1信号通路、T细胞受体信号通路等,与炎症反应、巨噬细胞极化、胞葬等病理反应密切相关。分子对接结果显示核心靶点与主要活性成分能够较好结合。**结论** 加味除湿定痛方可通过多成分、多靶点、多途径发挥防治GA作用,为加味除湿定痛方的临床应用提供依据。

关键词: 加味除湿定痛方;痛风性关节炎;网络药理学;分子对接;作用机制

中图分类号: R259; R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)02-0095-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.02.015

Network Pharmacology and Molecular Docking Approach to Explore the Potential Mechanism of Jiawei Chushi Dingtong Recipe in Preventing and Treating Gouty Arthritis

YAN Heguo¹, MA Xuan¹, CHEN Bingbing¹, QIAN He¹, XIE Jing^{1, 2}

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Chronic Disease in Prevention and Treatment, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To explore the potential mechanism of Jiawei Chushi Dingtong Recipe (JWCS) in treating gouty arthritis (GA) through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The JWCS-related active components and targets, and GA-related targets were screened by TCMSP, DisGeNET, GeneCards and OMIM databases. Then, the "drug-component-target-disease" network and protein-protein interaction network were constructed by Cytoscape_v3.7.1 software, and DAVID was used for bioinformatics enrichment analysis. Finally, molecular docking was used to verify the binding of core targets and components. **Results** The core proteins of JWCS in treating GA were PTGS2, TGF β 1, IL-10, CCL2, SIRT1, Caspase-1, and so on. The effective active ingredients mainly include quercetin, 3-Epioleanolic acid, scutellarein, and so on. The main signal pathways involved included cancer, PI3K-AKT signal pathway,

基金项目: 云南省科技计划项目(202401AU070065);云南一流学科建设项目;云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放基金资助项目(YPKLS2024-006);云南省中医药高层次人才中医药学科后备人才培养项目(云财社[2024]103号);云南省傣医药与彝医药重点实验室开放课题基金(2024C024010)

作者简介: 晏和国(1990-),男,主治医师,博士研究生,E-mail:1521254674@qq.com

* **通信作者:** 解静(1989-),女,讲师,博士,研究方向:中医药防治风湿免疫性疾病,E-mail:xiejing328@163.com

MAPK signal pathway, TNF signal pathway, osteoclast differentiation, Th17 cell differentiation, HIF-1 signal pathway and T cell receptor signal pathway, which were closely related to inflammatory, macrophage polarization, and efferocytosis. The results of molecular docking showed that the core target could be well combined with the main active components.

Conclusion JWCS can play a role in treating GA through multi-components, multi-targets and multi-pathways, which provides basis for the clinical application of JWCS.

KEY WORDS: Jiawei Chushi Dingtong recipe; gouty arthritis; network pharmacology; molecular docking; the potential mechanism

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由于嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄异常,引起血尿酸浓度持续增高,进而尿酸盐结晶沉积在关节腔及周围组织而形成的炎症性关节炎^[1]。据临床表现,常分为无症状高尿酸血症期、急性关节炎期、间歇期和慢性关节炎期^[2]。GA急性发作时发病迅速,症状可于数小时内迅速进展至顶峰,关节及周围软组织出现明显的红、肿、热、痛^[3]。虽然本病存在一定的自限性,但由于病情反复,易引起关节破坏、多器官器质性病变等病理表现,给患者带来剧烈疼痛,并影响患者工作、生活^[4]。此外,GA为心脑血管疾病、慢性肾病、糖尿病等疾病的独立危险因素^[5]。因此,预防和治疗GA发作是全球医疗领域关注的热点,探索其发病机制对防治GA具有重要临床价值。

目前,西医治疗GA主要有抗炎镇痛、糖皮质激素的应用和控制尿酸等^[6],但尚缺乏特异性药物,并可引起肝肾功能损害等副作用,而中医药治疗在有效降尿酸、缓解急性期症状、预防GA急性发作的同时,还能防治并发症、减少副作用的发生,在GA防治中具有独特优势。加味除湿定痛方是在《丹溪心法》中治疗酒湿痰痛风的名方的基础上加减化裁而来,在防治GA中疗效显著^[7],但其作用机制尚不明确。本研究拟从网络药理学角度,系统分析加味除湿定痛方防治GA的主要活性成分及其干预GA的核心靶点,并结合分子对接进行验证,探究加味除湿定痛方防治GA的作用机制,为临床应用加味除湿定痛方提供依据,同时也为中医药防治GA提供理论依据及拓展思路。

1 资料与方法

1.1 加味除湿定痛方活性成分及作用靶点的筛选与收集 加味除湿定痛方的组成有小红参、威灵仙、黄柏、制天南星、羌活、白芷、白芍和甘草。首先,通过中药系统药理学数据库与分析平台^[8]TCMSP(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)分别检索加味除湿定痛方中威灵

仙、黄柏、制天南星、羌活、白芷、白芍、甘草的化学成分。考虑到中药成分的繁杂性,并非所有成分可被人体吸收,故在检索TCMSP数据库时,设置“口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(druglikeness,DL)≥0.18、药物代谢半衰期(half-life,HL)≥4、口服药物细胞渗透率(oral intestinal permeability,Caco-2)≥-0.4”为限定条件,筛选出符合标准的化合物;因小红参未被收录至数据库,故同时结合已发表文献补充小红参的潜在活性成分。随后,利用UniprotKB(<https://www.uniprot.org/>)、Drugbank^[9](<https://www.drugbank.ca/>)和HGNC(<https://www.gene-names.org/>)数据库,检索各成分可调控靶点,并进行名称规范,汇总后筛选重复靶点。

1.2 GA疾病靶点及交集靶点的获取 利用DisGeNET数据库^[10](<https://www.disgenet.org/>)、TCMSP数据库、GeneCards数据库和OMIM数据库,以“Gout”“Gouty arthritis”“Acute Gouty arthritis”为关键词检索与GA相关的靶点,汇总后删除重复基因。随后将加味除湿定痛方主要化学成分作用靶点与GA靶点数据集进行Venn分析,寻找映射关系,获得交集基因,初步挖掘加味除湿定痛方防治GA作用靶点。

1.3 加味除湿定痛方防治GA的核心靶点筛选 利用STRING_v 11.0(<https://string-db.org/>)对交集靶点构建蛋白互作网络(protein-protein interaction,PPI),物种选择“Homo sapiens”,设置最低置信度为0.9,获得PPI网络图;随后使用Cyto NCA工具进行网络拓扑分析,筛选核心靶点^[11]。

1.4 “中药-成分-靶点-疾病”网络构建及生物信息学分析 运用Cytoscape_v3.7.1软件^[12]构建加味除湿定痛方的“中药-成分-靶点-疾病”网络,并进行网络分析。利用注释、可视化和整合发现数据库DAVID_v6.8(<https://david.ncifcrf.gov/>)对加味除湿定痛方中与GA相关的基因进行功能注释,从生物过程

(biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 以及分子功能 (molecular function, MF) 进行分析,并运用 Cytoscape 插件 ClueGO 和 CluePedia 生信分析工具对上述基因进行 KEGG 通路富集分析^[13]。使用微生信 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制高级气泡图。

1.5 分子对接验证 分别通过 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取蛋白质晶体结构,通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得活性成分 SDF 格式的 3D 结构,并通过 Chem 3D 软件将其转换为 mol2 格式。使用 Autodock Tools 对蛋白质晶体结构进行去水、加氢操作,并进行受体结构准备工作。使用 Open Babel 及 Autodock 程序对小分子库进行拆分等准备工作。对接使用 Autodock 程序进行,将最终结果导入 Pymol 进行对接结果的可视化。对接结果体现在最低对接结合能上,结合能越低说明配体与受体间的作用越强,即形成的复合物越稳定。一般将结合能<-1.20 kcal/mol 作为筛选标准,结合能≤-5.0 kcal/mol 时则视为成分与靶点有较好的活性,结合能≤-7.0 kcal/mol 时则结合活性强烈^[14]。

2 结果

2.1 加味除湿定痛方活性成分及作用靶点信息 通过查阅文献并采用 TCMSP 数据库 (限定标准:OB≥30%、DL≥0.18、HL≥4、Caco-2≥-0.4), 筛选加味除湿定痛方中的所有中药成分。最后,在小红参中得到 14 种化学成分,在威灵仙中得到 4 种化学成分,在黄柏中得到 26 种化学成分,在制天南星中得到 7 种化

学成分,在羌活中得到 3 种化学成分,在白芷中得到 7 种化学成分,在白芍中得到 7 种化学成分,在甘草中得到 72 种化学成分。加味除湿定痛方中 8 个中药共鉴定出 123 个化合物。

2.2 加味除湿定痛方防治 GA 的潜在靶点 基于以上结果,进一步通过对化合物的靶向筛选,共检索到 3 566 个靶点。汇总和去重后,最终筛选出 774 个靶点。此外,在对 DisGeNET、TCMSP、GeneCards 和 OMIM 数据库检索后,分别收集到 205、2、1 770 和 261 个 GA 预测靶点,剔除重复,最后共得到 1 979 个与 GA 疾病相关靶点,并由此确定了加味除湿定痛方潜在作用于 GA 的靶点 258 个,见图 1。

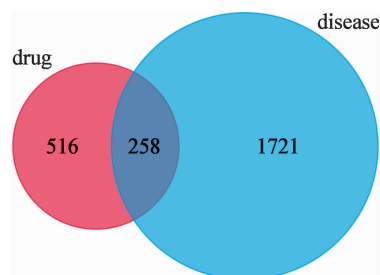
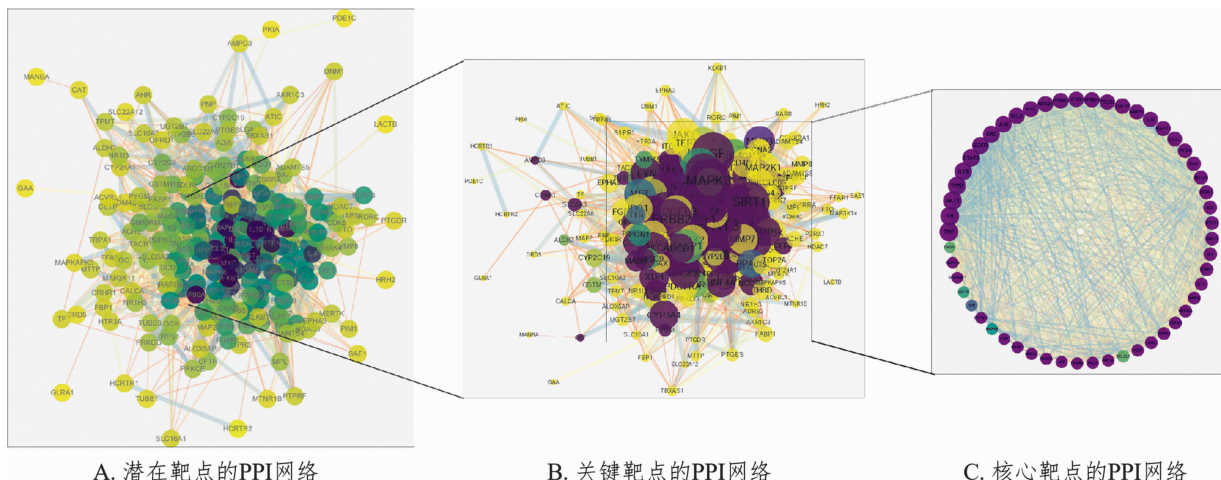


图 1 加味除湿定痛方和 GA 交集靶点图

2.3 PPI 网络构建及核心靶点筛选 为了确定加味除湿定痛方中与 GA 相关靶点之间的功能关系,使用 STRING 预测蛋白-蛋白相互作用关系 (图 2A)。随后,从潜在目标关系的分析结果中获得置信度最高 (≥0.900) 的关键 PPI 网络,并隐藏游离靶点 (图 2B)。将 STRING 数据库中的 PPI 网络导入 Cytoscape_v3.7.1 软件,用 Cyto NCA 工具筛选及可视



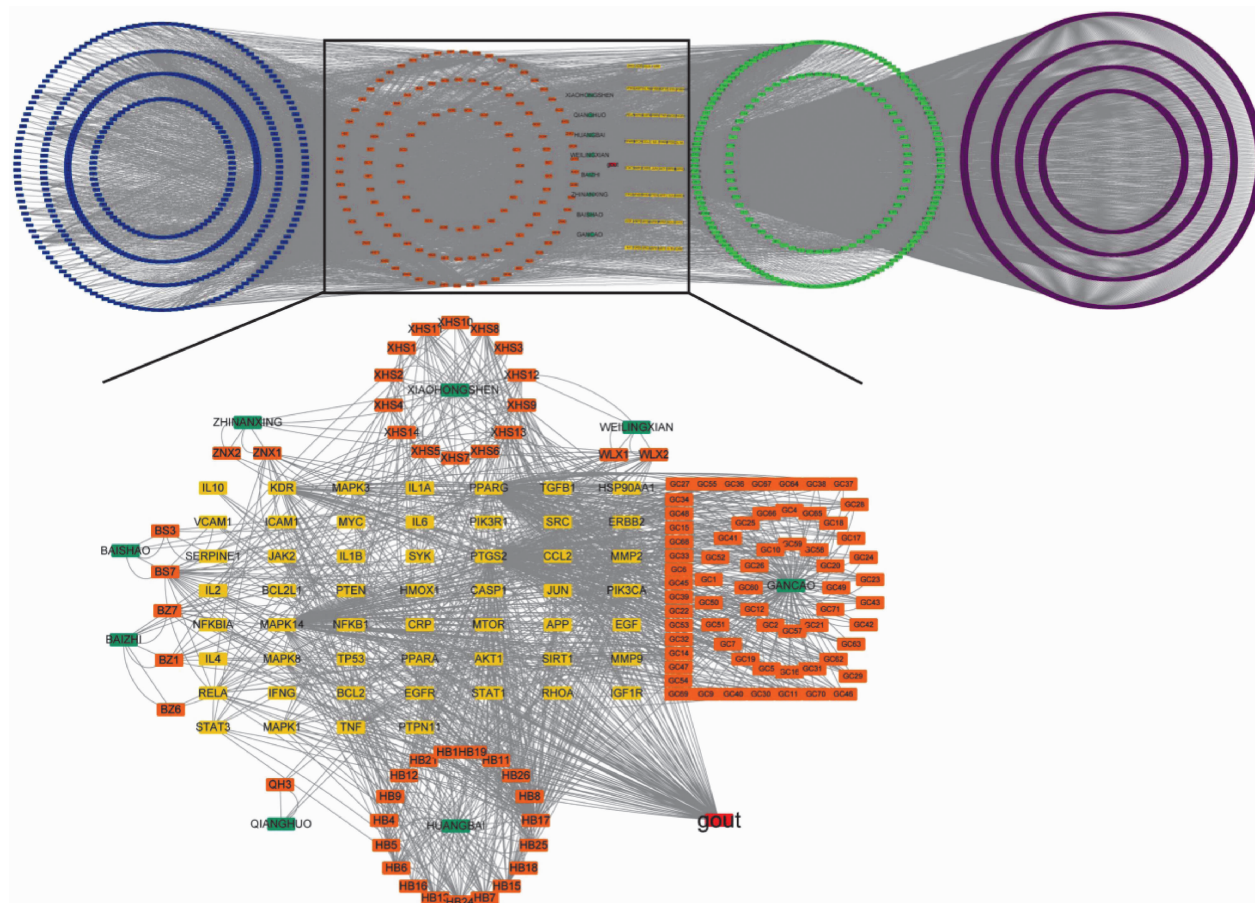
注:节点表示蛋白质,边表示蛋白质-蛋白质关联;节点的颜色按照度数值的降序从紫色到黄色显示

图 2 加味除湿定痛方的 PPI 网络

化,得到 53 个核心靶点网络(图 2C)。加味除湿定痛方防治 GA 的核心靶点主要包括前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2,PTGS2)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1,TGF β 1)、白细胞介素 10(interleukin 10,IL-10)、趋化因子配体 2 (chemokine (C-C motif)ligand 2,CCL2)、沉默信息调节因子 1(silent information regulator of transcription 1,SIRT1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(cysteine aspartate protease 1,Caspase-1)等,见图 2。

2.4 “中药-成分-靶点-疾病”网络构建及分析 将

本研究得到的加味除湿定痛方中的 8 味中药、123 个化合物、774 个靶点,以及痛风相关靶点 1 979 个和两者交集靶点 258 个导入 Cytoscape_v3.7.1 软件,构建“中药-成分-靶点-疾病”网络,如图 3。从整体网络的拓扑结构分析来看,该网络共有 2 626 个节点和 11 368 条边,节点平均度为 8.658 04,比平均度高的节点有 315 个;网络显示同一靶点可对应多个成分,一个成分亦可对应多个靶点,表明疾病的本质是复杂生物网络的失衡,多种成分作用于同一靶点,具有协同作用关系,加味除湿定痛方对 GA 的干预作用具有中药化学成分复杂以及多靶点整合调节的特点。



注:深绿色代表中药,橘色代表成分,深蓝色代表成分靶点,草绿色代表交集靶点,黄色代表核心靶点,红色代表疾病,紫色代表疾病靶点

图 3 加味除湿定痛方防治 GA 的“中药-成分-成分靶点-疾病靶点-疾病”网络

2.5 生物信息学富集结果分析 对 53 个核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,结果如图 4 和图 5 所示。柱子越长表示该功能富集靶点数越多。加味除湿定痛方的主要活性成分通过调节多种生物功能来防治 GA,体现了其多途径防治痛风的特点。53 个核心靶点

影响 690 种细胞功能,涵盖 556 个 BP、54 个 CC、80 个 MF。KEGG 分析表明靶点蛋白在 161 条通路中显著富集 ($P<0.05$),涉及癌症、PI3K-AKT 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路、破骨细胞分化、Th17 细胞分化、HIF-1 信号通路、T 细胞受体信号通路等。

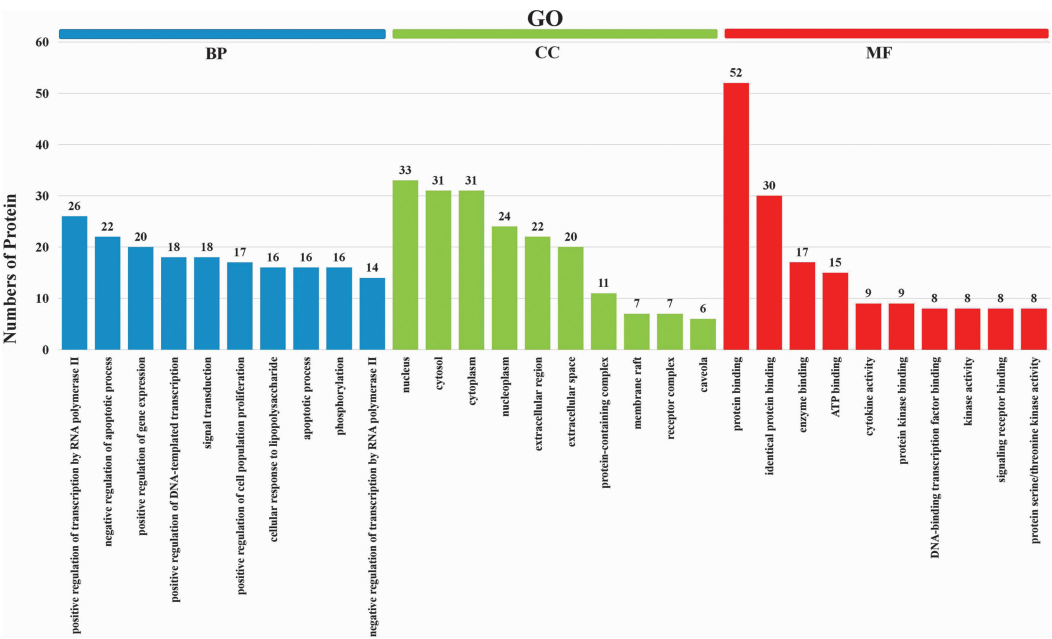


图 4 加味除湿定痛方防治 GA 的 GO 富集分析

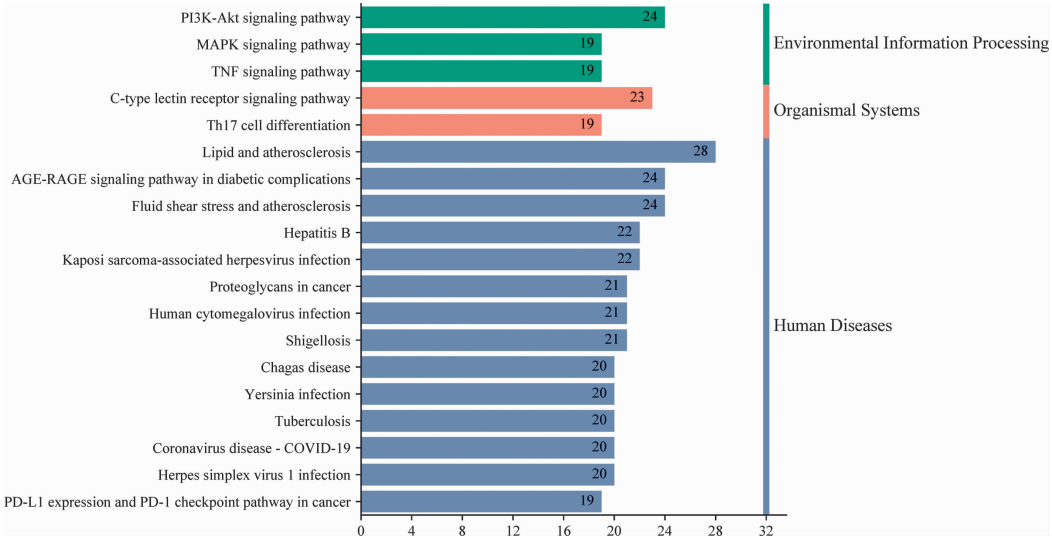


图 5 加味除湿定痛方防治 GA 的 KEGG 信号通路富集

2.6 分子对接与分析 选择 PPI 网络中 degree 值较高的 6 个核心靶点(Caspase-1、CCL2、IL-10、PTGS2、SIRT1、TGFβ1)为分子对接的受体,网络图 degree 值较高的 3 个主要活性成分(3-烯醇酸(3-Epioleanolic acidl)、槲皮素(querctetin)、野黄芩素(scutellarein)作为分子对接的配体,进行分子对接验证。结果显示,核心靶点与主要活性成分绝大部分能够较好结合(结合能≤-5.0 kcal/mol),见表 1、图 6。

3 讨论

GA 以关节红、肿、热、痛为主要临床表现,属祖国医学“痹病”“白虎历节”等范畴;中医药防治 GA 历史

表 1 主要活性成分与核心靶点分子对接结果

主要成分	核心靶点(kcal/mol)					
	Caspase-1	CCL2	IL-10	PTGS2	SIRT1	TGFβ1
3-烯醇酸	-5.917	-8.463	-7.655	-9.225	-9.67	-9.507
槲皮素	-6.585	-8.698	-8.813	-9.103	-9.67	-9.507
野黄芩素	-6.838	-7.523	-8.331	-4.574	-9.418	-8.371

悠久、前景广阔,中医药可通过控制尿酸水平、抗炎镇痛和改善关节功能等作用防治 GA,同时,具有多成分、多作用靶点、毒副作用少的特点^[15-16]。本研究所采用的加味除湿定痛方由小红参、威灵仙、黄柏、制天南

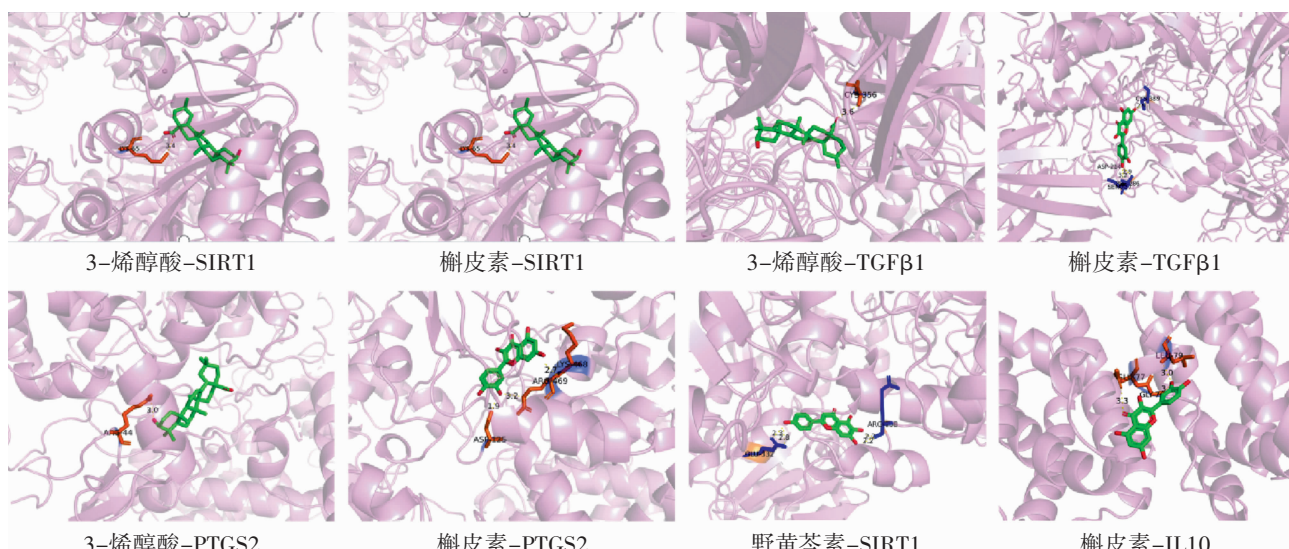


图 6 分子对接结果模式图

星、羌活、白芷、白芍、甘草组成,具有清热利湿、祛风消肿、通络止痛之功。方中小红参具有调养气血、温经通络、祛瘀止痛等功效;威灵仙味辛,善宣散,可通行十二经,与小红参为伍增强通行搜剔之效;以“威灵仙、制天南星、羌活、白芷”祛风散寒之药物为主体,取“以风胜湿”之意,达风祛湿除之功。羌活与白芷相合,散寒止痛,可增强除湿止痛之效。在众多苦温药中配以苦寒之黄柏,“寓补于攻”以清佛郁之火而清湿热,湿去则脾健。白芍,一方面木化以制土(湿),另一方面酸甘化阴,制全方之燥,以防太过伤正,此外,与甘草配伍,取芍药甘草汤之意,缓急止痛,以制约诸药辛散走窜之性。课题组前期临床研究发现^[7],其防治 GA 疗效显著,但具体作用机制尚不明确,故本研究拟运用生物信息技术分析探讨加味除湿定痛方防治 GA 的关键靶点及相关信号通路作用机制。

本研究筛选出加味除湿定痛方 123 个潜在活性成分,共 774 个作用靶点,与 GA 疾病靶点映射后,得到交集靶点 53 个,进而构建加味除湿定痛方“中药-成分-靶点-疾病”网络图,并进行拓扑分析,发现 3-烯醇酸、槲皮素、野黄芩素的 degree 值较高,可能为加味除湿定痛方防治 GA 的主要活性成分。3-烯醇酸是一种含有碳-碳双键和醇羟基的有机酸,具有抗炎活性,可通过胆碱能受体的介导参与平滑肌收缩^[17-18],但其在 GA 及调节炎症反应过程中的相关研究尚少。槲皮素具有抗氧化应激、抗炎镇痛等作用^[19],槲皮素干预 GA 大鼠后,大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及

PTGS2 表达显著下降,并能抑制黄嘌呤和次黄嘌呤催化分解为尿酸,从而降低机体内血尿酸水平^[20]。野黄芩素也具有抗炎氧化、抗炎作用,可以通过激活 AKT/FoxO1 信号通路,抑制细胞凋亡^[21];通过调控 PPAR γ -LXR α -ABCA1 信号通路,促进巨噬细胞内的胆固醇外流,抑制巨噬细胞泡沫化^[22]。其抗炎作用主要通过抑制多种炎症细胞(如巨噬细胞、单核细胞等)释放炎症介质,能明显下调致炎因子 PTGS2、iNOS 和 COX-2 的表达,减少 PGE2 和 NO 的释放,刺激网状内皮系统增生,加强巨噬细胞的吞噬能力,从而发挥其抗炎作用。

巨噬细胞是维持机体内环境稳态的重要保障,当机体内部微环境发生变化时,巨噬细胞的功能及形态随之改变,这一过程被称为巨噬细胞极化。在不同刺激下,未分化的巨噬细胞可极化为 M1 和 M2 亚型。其中,M1 型巨噬细胞通常由 Th1 细胞因子(GM-CSF、TNF- α 等)诱导形成,其表型包括 HIF-1 α 、iNOS 等,能够合成并分泌 IL-6 等促炎细胞因子,引起炎症反应,从而发挥清除病原的作用,但同时也会造成组织损伤;M2 型巨噬细胞由 Th2 细胞因子(IL-4、IL-10 等)诱导形成,其表型主要为 CD163、ARG1 等,能够合成并分泌 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子,从而抑制炎症反应,同时发挥清除死亡细胞的作用。在 GA 炎症反应初期,MSU 晶体通过激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体等方式促使巨噬细胞向 M1 型极化,合成并分泌大量炎性细胞因子,从而维持或加重炎症反应;随

病程进展,M2型巨噬细胞所占比例逐渐增加^[23-24]。在巨噬细胞M2极化过程中分泌的IL-10等可增强巨噬细胞胞葬功能,从而加快对死亡细胞及碎片的清除,减轻炎症反应^[25]。此外,巨噬细胞M2极化过程中产生的TGF- β 和IL-10可促进细胞的胞葬功能,而胞葬过程中的关节调节因子MerTK在M2巨噬细胞表面高表达,并能促进巨噬细胞M2极化^[25]。本研究发现加味除湿定痛方防治GA的潜在核心靶点主要有Caspase-1、CCL2、IL-10、PTGS2、SIRT1、TGF β 1等,上述靶点可通过调控MAPK信号通路、TNF信号通路、HIF-1信号通路等发挥加味除湿定痛方防治GA的作用。由此推测,加味除湿定痛方可能通过调控巨噬细胞M2极化及胞葬发挥防治GA的作用。

研究表明,Caspase-1可通过将无活性的pro-IL-1 β 和pro-IL-18切割成有活性的形式,引发炎症反应;Caspase-1激活后释放的炎症介质可以吸引吞噬细胞到达凋亡细胞附近,促进胞葬^[26]。CCL2是一种趋化因子,主要功能是吸引单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞向炎症部位迁移,在胞葬过程中发挥着关键的趋化作用。当细胞凋亡后,周围环境中的CCL2浓度发生变化,引导吞噬细胞向凋亡细胞聚集,从而促进胞葬^[27-28]。PTGS2在炎症反应等多种生理病理过程中发挥关键作用,其可通过产生PGE2等物质调节吞噬细胞的功能,进而影响胞葬^[29]。PGE2不仅能够影响吞噬细胞的趋化性,使其有效地迁移到凋亡细胞周围,促进胞葬过程,此外过高水平的PTGS2活性可能导致炎症反应过度,影响胞葬。IL-10作为重要的抗炎因子,不仅可以抑制Caspase-1的激活和CCL2的表达,还能抑制PTGS2表达,减少PGE2,从而减轻炎症反应^[30]。SIRT1通过去乙酰化作用调节吞噬细胞的活性,从而在胞葬过程中发挥重要作用。SIRT1可通过激活Rac1增强吞噬细胞对凋亡细胞的吞噬能力,促进胞葬过程^[31];并可通过去乙酰化作用调节NF- κ B的活性,而NF- κ B是Caspase-1、PTGS2等基因表达的重要转录调节因子,当SIRT1活性增加时,它可以去乙酰化NF- κ B,抑制其活性,从而下调Caspase-1和PTGS2的表达,减轻炎症反应^[32]。另有研究发现^[33],SIRT1还可以可通过介导PI3K/AKT/STAT6通路促进巨噬细胞向M2型极化,从而发挥防治GA的作用。TGF β 1是一种多功能细胞因子,在细胞增殖、分

化、凋亡和免疫调节等过程中发挥重要作用,其可通过调节吞噬细胞内的信号转导通路,促进吞噬泡的形成和融合,加速胞葬过程;TGF β 1亦可上调PTGS2表达,激活其下游Smad蛋白,Smad蛋白可以直接结合到PTGS2基因的启动子区域,促进PTGS2的转录。

综上所述,本研究基于网络药理学和分子对接技术探讨了加味除湿定痛方防治GA的作用机制,该过程涉及多个靶点、多个化合物活性成分、多种信号通路及生物学过程,这与祖国医学在防治疾病所要求的整体论治观相一致,研究结果为后续中医药防治GA的临床试验与相关实验研究提供了一定的理论基础和参考。

参考文献:

- [1] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [2] RAGAB G, ELSHAHALY M, BARDIN T. Gout: an old disease in new perspective - a review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 495-511.
- [3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4): 293-303.
- [4] 成劲桦, 李晓丹, 林优, 等. 吴生元教授从湿热与阴虚治疗急性痛风性关节炎经验[J]. *云南中医药大学学报*, 2024, 47(4): 33-35, 40.
- [5] 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2023, 64(1): 98-106.
- [6] 肖妮沁, 沈嘉艳, 郑淑宇, 等. 痛风性关节炎中西医结合治疗研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(10): 202-206.
- [7] 解静, 何志艳, 郑淑宇, 等. 加味除湿定痛方治疗痛风性关节炎的病因病机证治规律初探[J]. *风湿病与关节炎*, 2024, 13(9): 47-49, 54.
- [8] RU J, LI P, WANG J, et al. TCMSPP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminformatics*, 2014, 16(6): 13.
- [9] LAW V, KNOX C, DJOUMBOU Y, et al. DrugBank 4. 0: shedding new light on drug metabolism[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(Database issue): D1091-D1097.
- [10] PINERO J, BRAVO À, QUERALT-ROSINACH N, et al.

- DisGeNET: a comprehensive platform integrating information on human disease-associated genes and variants [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017; 45(D1): D833–D839.
- [11] 王佳星, 陈家扬, 申婷婷, 等. 基于网络药理和动物实验探讨活血通络方治疗脊髓损伤的作用机制[J/OL]. *中国实验动物学报*, 1–12 [2024–12–26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2986.Q.20241225.1251.008.html>.
- [12] SMOOT ME, ONO K, RUSCHEINSKI J, et al. Cytoscape 2. 8: new features for data integration and network visualization[J]. *Bioinformatics*(Oxford, England), 2011, 27(3): 431–432.
- [13] DI S, HAN L, WANG Q, et al. A network pharmacology approach to uncover the mechanisms of Shen–Qi–Di–Huang decoction against diabetic nephropathy[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 11(1): 7043702.
- [14] 曾晓涛, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于网络药理学–分子对接–实验验证的地锦草效应物质基础与作用机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(9): 1205–1217.
- [15] 宋倩, 刘健, 忻凌, 等. 基于关联规则挖掘健脾类中药对痛风性关节炎患者免疫、炎症指标的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(11): 2248–2252.
- [16] 晏和国, 杨博, 尹朝兰, 等. 土茯苓防治痛风性关节炎作用机制研究进展[J]. *中医文献杂志*, 2023, 41(3): 99–101.
- [17] TRUONG N B, PHAM C V, DOAN H T, et al. Antituberculosis cycloartane triterpenoids from *Radermachera boniana* [J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(5): 1318–1322.
- [18] XIN R, YA W, CHANG L, et al. Integrated network pharmacology and comprehensive bioinformatics identifying the mechanisms and molecular targets of Jieyu An-shen Granules for treating comorbidity with Alzheimer’s disease and depression[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, 2024, 17(2): 105485.
- [19] WU Z Y, ZHANG H, LI F, et al. Evaluation of xanthine oxidase inhibitory activity of flavonoids by an online capillary electrophoresis–based immobilized enzyme microreactor[J]. *Electrophoresis*, 2020, 41(15): 1326–1332.
- [20] 甘斌, 李华南, 章晓云, 等. 中药单体治疗痛风性关节炎研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5848–5852.
- [21] 林惠军, 杨倩, 龚潇. 野黄芩素经 Akt/FoxO1 信号通路抑制视网膜神经节细胞凋亡[J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(4): 482–485, 490.
- [22] 吴若琳, 黄裕鸿, 王天琦, 等. 野黄芩素通过促进胆固醇外流途径抑制巨噬细胞泡沫化的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(12): 2266–2273.
- [23] WU J, HE S, SONG Z, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14(3): 1185587.
- [24] ZHAO L, YE W, ZHU Y, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout[J]. *Laboratory Investigation*, 2022, 102(10): 1054–1063.
- [25] KISELEVA V, VISHNYAKOVA P, ELCHANINOV A, et al. Biochemical and molecular inducers and modulators of M2 macrophage polarization in clinical perspective[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 122: 110583.
- [26] 刘聪. Tim4 与 Mertk 协同调控胞葬在炎症性肠病及其相关结肠癌中的作用和机制研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [27] 耿锐, 陆军. 巨噬细胞的胞葬作用与炎症性疾病关系的研究进展[J]. *东南大学学报 (医学版)*, 2023, 42(3): 466–474.
- [28] OO MW, KAWAI H, TAKABATAKE K, et al. Resident stroma–secreted chemokine CCL2 governs myeloid–derived suppressor cells in the tumor microenvironment. [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(1): e148960.
- [29] 许文倩. 紫锥菊及其活性成分调控巨噬细胞极化改善肝癌微环境的作用与机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2023.
- [30] ALARFAJ SJ, BAHAA MM, ELMASRY TA, et al. Fenofibrate as an adjunct therapy for ulcerative colitis: targeting inflammation via SIRT1, NLRP3, and AMPK pathways: a randomized controlled pilot study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 16(18): 5239–5253.
- [31] 周哲旭, 武颖烁, 陈星, 等. 基于 PPAR γ 信号通路探讨淫羊藿苷改善香烟烟雾提取物干预下肺泡巨噬细胞胞葬功能障碍的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(22): 47–55.
- [32] 呼菁玉, 李京涛, 闫瑞娟, 等. 消木丹调节沉默信息调节因子 1/腺苷酸活化蛋白激酶通路对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏脂肪酸代谢的影响[J]. *河北中医*, 2024, 46(11): 1822–1828.
- [33] LIU L, ZHU X, ZHAO T, et al. Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal–induced inflammation by altering macrophage polarization via the PI3K/Akt/STAT6 pathway[J]. *Rheumatology*(Oxford), 2019, 58(9): 1674–1683.

(收稿日期: 2024–12–19)