

# 基于网络药理学和分子对接探讨雷公藤片治疗类风湿关节炎的作用机制<sup>△</sup>

孙健淇<sup>1\*</sup>, 孙 瑶<sup>2</sup>, 张颖利<sup>1</sup>, 王 勇<sup>1</sup>, 石瑞丽<sup>2,3#</sup> (1. 内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院药剂科, 内蒙古包头 014030; 2. 内蒙古科技大学包头医学院生理学教研室, 内蒙古 包头 014040; 3. 包头医学院神经科学研究所, 内蒙古 包头 014040)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0019-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.004



**摘要** 目的: 基于网络药理学和分子对接, 探讨雷公藤片治疗类风湿关节炎的作用机制。方法: 基于中药系统药理学数据库与分析平台, 检索雷公藤片药材的化学成分和作用靶点; 收集 GeneCards、DisGeNET 数据库中类风湿关节炎的相关靶点; 筛选雷公藤片和类风湿关节炎的交集靶点, 并构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络; 在 Cytoscape 软件中筛选 PPI 网络的核心靶点, 对核心靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。结果: 筛选得到雷公藤片的 30 个活性成分和 148 个靶点, 与 GeneCards、DisGeNET 数据库中类风湿关节炎靶点的交集靶点共有 77 个。通过 Cytoscape 软件筛选出 23 个核心靶点, 包括肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素内过氧化物合成酶 2、胱天蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 9、立早基因、人体表皮生长因子受体、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 14 和血管内皮生长因子 A 等, 雷公藤甲素、豆甾醇、雷公藤二萜酸、山柰酚和  $\beta$ -谷固醇等为核心化合物。GO 功能富集分析得到 840 条结果, 其中生物过程 739 条, 细胞组成 29 条, 分子功能 72 条。KEGG 通路富集得到相关通路 133 条, 结果显示, 雷公藤片调节卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、TNF 信号通路、破骨细胞分化、白细胞介素 17 信号通路及 MAPK 信号通路等多条通路。结论: 通过网络药理学探讨了雷公藤片多成分、多靶点、整体调节的作用特点, 预测了雷公藤片可能通过抗炎、免疫调节等方面治疗类风湿关节炎。本研究为雷公藤片活性成分的生物学机制研究提供了理论依据。

**关键词** 雷公藤片; 类风湿关节炎; 网络药理学

## Mechanism of Leigongteng Tablets in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking<sup>△</sup>

SUN Jianqi<sup>1</sup>, SUN Yao<sup>2</sup>, ZHANG Yingli<sup>1</sup>, WANG Yong<sup>1</sup>, SHI Ruili<sup>2,3</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014030, China; 2. Dept. of Physiology, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China; 3. Institute of Neuroscience, Baotou Medical College, Inner Mongolia Baotou 014040, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Leigongteng tablets in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking. **METHODS:** Chemical components and targets of medicinal materials of Leigongteng tablets were retrieved based on Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform. Rheumatoid arthritis related targets were collected in GeneCards and DisGeNET databases. Intersection targets of Leigongteng tablets and rheumatoid arthritis were screened and protein-protein interaction (PPI) network was constructed. The core targets of PPI network were screened in Cytoscape, and gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the core targets. **RESULTS:** The 30 active components and 148 targets of Leigongteng tablets were screened, and there were 77 intersection targets with rheumatoid arthritis targets in GeneCards and DisGeNET. Totally 23 core targets were screened by Cytoscape software, including tumor necrosis factor (TNF), prostaglandin-endoperoxide synthase 2, caspase 3, matrix metalloproteinase 9, Ritogenesis gene, human epidermal growth factor receptor, mitogen activated protein kinase (MAPK) 14, and vascular endothelial growth factor A. The

<sup>△</sup> 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82360788, No. 81960734); 内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (No. 202201445); 包头医学院花蕾计划项目 (No. HLJH202336); 包头市卫生健康科技计划项目 (No. wsjkkj2022064)

\* 副主任药师。研究方向: 中蒙药药理、网络药理学。E-mail: 281180218@qq.com

# 通信作者: 教授。研究方向: 脑卒中机制及药物干预。E-mail: ruilishi@sina.com

core compounds were triptolide, stigmasterol, triptolide diterpene acid, kaempferol and  $\beta$ -glusterol. GO enrichment 840 results, including 739 biological processes, 29 cell composition, and 72 molecular function. KEGG pathway was enriched with 133 related pathways, results showed that Leigongteng tablets regulated Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection, TNF signaling pathway, osteoclast differentiation, interleukin-17 signaling pathway and MAPK signaling pathway. CONCLUSIONS: The effects of multiple components, multiple targets and overall regulation of Leigongteng tablets are discussed through network pharmacology. Leigongteng tablets might treat rheumatoid arthritis through anti-inflammatory and immunomodulatory aspects. This study provides theoretical basis for the study of biological mechanism of active components in Leigongteng tablets.

**KEYWORDS** Leigongteng tablets; Rheumatoid arthritis; Network pharmacology

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是常见的炎症性疾病,来自遗传学、组织分析、模型和临床研究的大多数证据指出,与机体组织失调有关的免疫介导因子共同促进了慢性炎症和关节破坏,临床病理表现为滑膜炎,影响血管、新陈代谢和骨骼异常<sup>[1-3]</sup>。治疗 RA 的常用药物包括非甾体抗炎药、生物制剂和中药<sup>[4]</sup>。中医药秉持“整体观念,辨证论治”的原则治疗疾病,RA 属于中医“痹病”范畴,分为风寒湿型、风湿热型、气血两虚型、脾肾阳虚型、肝肾阴虚型和痰瘀交阻型等<sup>[5-6]</sup>。中药雷公藤味苦、性寒,具有清热解毒、祛风通络和舒筋活血等功效,其主要提取物具有抗炎和免疫抑制作用,以雷公藤提取物为主要活性成分的雷公藤片被用于治疗 RA<sup>[7]</sup>。但是,关于雷公藤片治疗 RA 的生物作用机制研究报道较少。网络药理学研究策略被广泛应用于中医药的相关研究,其整合生物电子信息数据库的数据对中药复杂成分的作用靶点和代谢途径进行分析和预测,利用网络药理学方法在一定程度上可以节约时间、降低新药研发成本并提高成功率<sup>[8]</sup>。本研究采用网络药理学方法探讨雷公藤片治疗 RA 的作用机制,利用分子对接技术初步探索活性成分和作用靶点的集合模式,为后续的新药开发及其机制验证提供参考和理论支撑。

1 资料与方法

1.1 整理雷公藤片的化学成分和作用靶点

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmspw.com/tcmsp.php>)对雷公藤片成分进行筛选,选取口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18的活性成分,进而确定其潜在的作用靶点。

1.2 整理 RA 疾病靶点

以“rheumatoid arthritis”为关键词,在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET(<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/menu/home>)数据库搜索 RA 的相关靶点。

1.3 筛选交集靶点和核心靶点

通过对比雷公藤片活性成分的作用靶点和 RA 相关靶点,执行交集分析以识别共同靶点。随后,将这些靶点输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。运用 Cytoscape 工具(<http://www.cytoscape.org/>)分析网络特性,根据节点的“接近中心性”“聚集系数”和“介数中心性”等指标,筛选出网络中的核心作用靶点<sup>[9-10]</sup>。

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

将核心靶点上传至 STRING 数据库进行 GO 和 KEGG 富

集分析,物种设定为人,基因名称为官方名称(official gene symbol),显著性  $P<0.05$ ,最后对分析结果进行可视化。

1.5 构建雷公藤片的药材-成分-靶点-代谢途径-疾病网络

通过 Cytoscape 软件创建直观的网络模型,以揭示雷公藤片在治疗 RA 中的潜在生物学路径。该网络模型融合了核心作用靶点、相应的雷公藤片活性成分以及通过 KEGG 分析得出的关键代谢途径,形成了一个涵盖药材-成分-靶点-途径-疾病的综合视图。

1.6 分子对接探索结合模式

在“1.5”项下雷公藤片的关键活性成分及其作用靶点中,选取具有最高自由度值的活性成分作为研究对象。通过构建活性成分与靶点蛋白的 PDB 格式文件,运用 Autodock 软件进行能量最小化处理,并结合 Pymol 工具进行半柔性分子对接。对接过程中,计算并分析活性成分与蛋白之间的结合能,以识别可能的相互作用残基,从而探索两者的结合模式。

2 结果

2.1 雷公藤片活性成分和靶点的整理

在 TCMSP 数据库中筛选得到具备靶点信息的活性成分 30 个。对所有活性成分和作用靶点构建药材-成分-靶点作用网络,见图 1,网络节点和边的颜色与自由度相关。

2.2 筛选交集靶点和核心靶点

整合 GeneCards、DisGeNET 数据库搜集的 RA 相关靶点,筛选得到 RA 与雷公藤片的共有靶点 77 个,将上述共有靶点上传至 STRING 数据库进行 PPI 分析,组织(Organism)设置为“Homo sapiens”。交集靶点的 PPI 网络见图 2,共有 77 个节点,880 条边,平均节点度值为 22.9,预期的边数为 262, PPI 富集  $P<1.0\times10^{-16}$ ,网络节点代表着各个靶点,线条代表着靶点之间的联系,途中节点大小和颜色与自由度相关。

利用 Cytoscape 软件计算 STRING 数据库中 PPI 的网络参数,以“间隔度”“亲密度”和“自由度”>均值(62.46, 0.007 4 和 22.85)为条件筛选出 23 个核心靶点,包括肿瘤坏死因子(TNF)、前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)、胱天蛋白酶 3(CASP3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、立早基因(JUN)、人体表皮生长因子受体(EGFR)、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)14 和血管内皮生长因子 A(VEGFA)等,见表 1。

2.3 GO 和 KEGG 功能富集分析

将 23 个核心靶点上传至 STRING 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析,筛选  $P<0.05$  的分析结果。GO 富集得出 840 条结果,其中生物过程(BP)739 条,包括细胞对有机物的

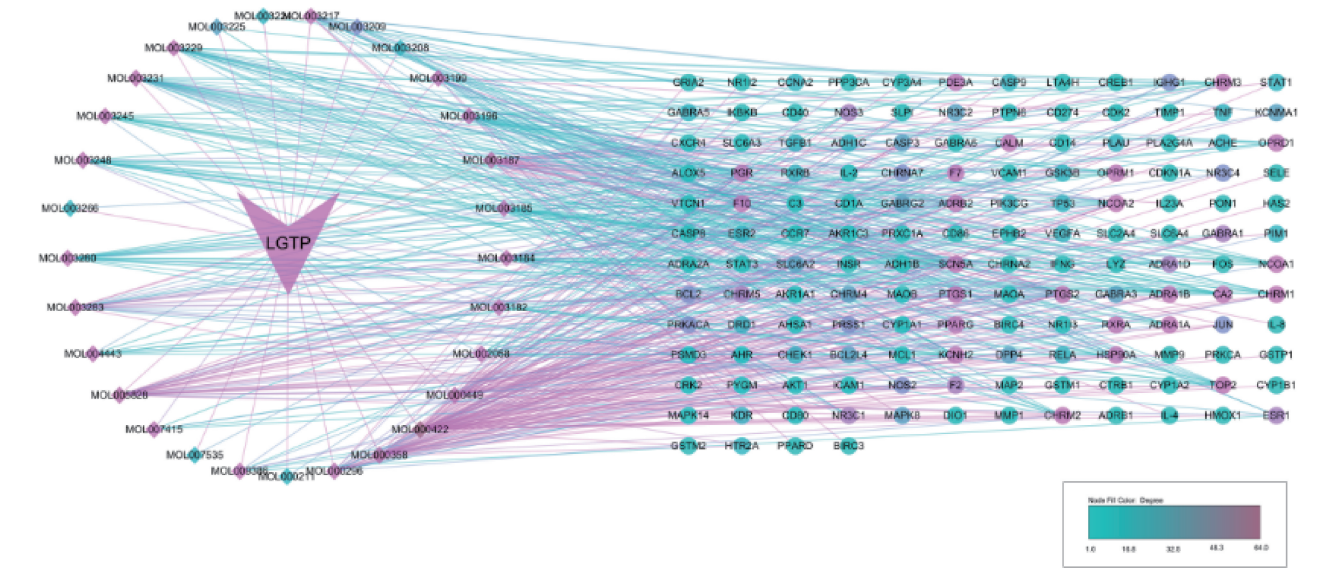


图 1 雷公藤片的药材-成分-靶点作用网络

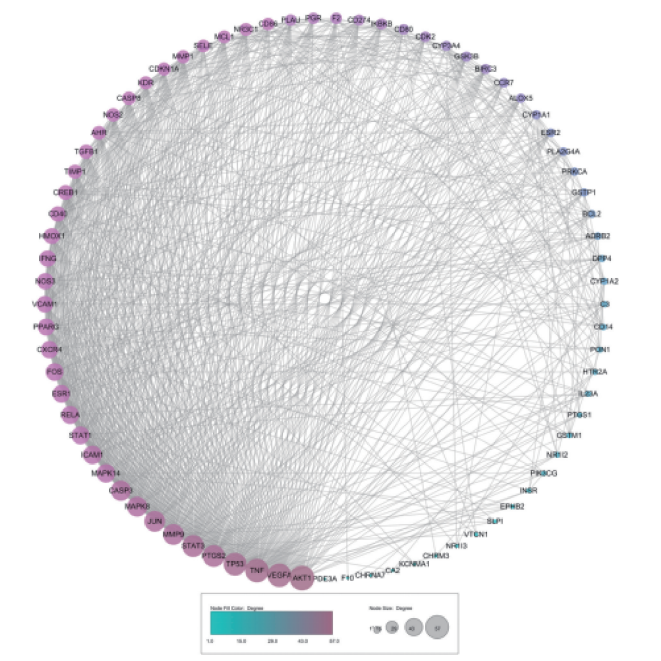


图 2 交集靶点的 PPI 网络

反应、对含氧化合物的反应、细胞对含氧化合物的反应、对细胞因子的反应等;细胞组成(CC)29条,包括核染色质、转录调节复合物、细胞内细胞器腔、RNA聚合酶Ⅱ转录因子复合物等;分子功能(MF)72条,包括酶结合、RNA聚合酶Ⅱ特异性DNA结合转录因子结合、蛋白质结合、转录因子结合等。其中GO各条目显著性居前10位的分析结果见图3。

RA与免疫和炎症反应关系密切,除了对上述23个核心靶点进行GO功能富集分析外,利用ClueGO进行免疫的富集分析,见图4。结果显示,与免疫反应相关的通路包括B细胞增殖的调节、 $\gamma$ 干扰素介导的信号通路、单核细胞分化、破骨细胞分化的调控等,见图4(A);其中,骨髓细胞分化的正向调控占比63.64%,单核细胞分化占比18.18%, $\gamma$ 干扰素介导的信号通路占比9.09%,B细胞增殖的调控占比9.09%,见

表 1 核心靶点网络参数信息

| 核心靶点   | 自由度   | 间隔度    | 亲密度     |
|--------|-------|--------|---------|
| PTGS2  | 49.00 | 149.73 | 0.009 6 |
| VEGFA  | 54.00 | 283.83 | 0.010 1 |
| CXCR4  | 36.00 | 64.89  | 0.008 5 |
| PPARG  | 35.00 | 86.47  | 0.008 3 |
| TP53   | 52.00 | 305.89 | 0.009 9 |
| TNF    | 54.00 | 330.86 | 0.010 1 |
| STAT1  | 38.00 | 78.48  | 0.008 5 |
| ESR1   | 37.00 | 110.45 | 0.008 5 |
| CD40   | 31.00 | 68.86  | 0.007 9 |
| CREB1  | 30.00 | 124.60 | 0.008 1 |
| STAT3  | 49.00 | 216.01 | 0.009 6 |
| MAPK14 | 40.00 | 75.05  | 0.008 6 |
| RELA   | 38.00 | 66.46  | 0.008 5 |
| MMP-9  | 46.00 | 275.45 | 0.009 3 |
| AHR    | 27.00 | 157.03 | 0.007 8 |
| NOS3   | 34.00 | 133.03 | 0.008 2 |
| Akt1   | 57.00 | 551.87 | 0.010 5 |
| FOS    | 37.00 | 101.23 | 0.008 5 |
| ICAM1  | 40.00 | 66.15  | 0.008 7 |
| CASP3  | 44.00 | 80.80  | 0.009 1 |
| JUN    | 46.00 | 97.11  | 0.009 2 |
| HMOX1  | 33.00 | 71.98  | 0.008 3 |
| MAPK8  | 44.00 | 80.47  | 0.009 0 |

图 4(B)。

KEGG通路富集相关通路133条,列举显著性居前20位的条目,见图5。由此可见,雷公藤片可能作用于TNF信号通路、破骨细胞分化、白细胞介素(IL)17信号通路和MAPK信号通路等多条通路治疗RA。

2.4 雷公藤片的药材-成分-靶点-代谢途径-疾病网络的构建

雷公藤片的核心成分调节与RA密切相关的核心靶点和途径治疗疾病,通过Cytoscape软件建立药材-成分-靶点-代谢途径-疾病关联网络,见图6。图中包含180个节点,803条边,节点平均度值为8.92。核心靶点包括内皮一氧化氮合酶(NOS3)、HMOX1、TNF、JUN和MMP-9等,与核心靶点密切相关的活性成分22个,包括雷公藤甲素(MOL003187)、 $\beta$ -谷固

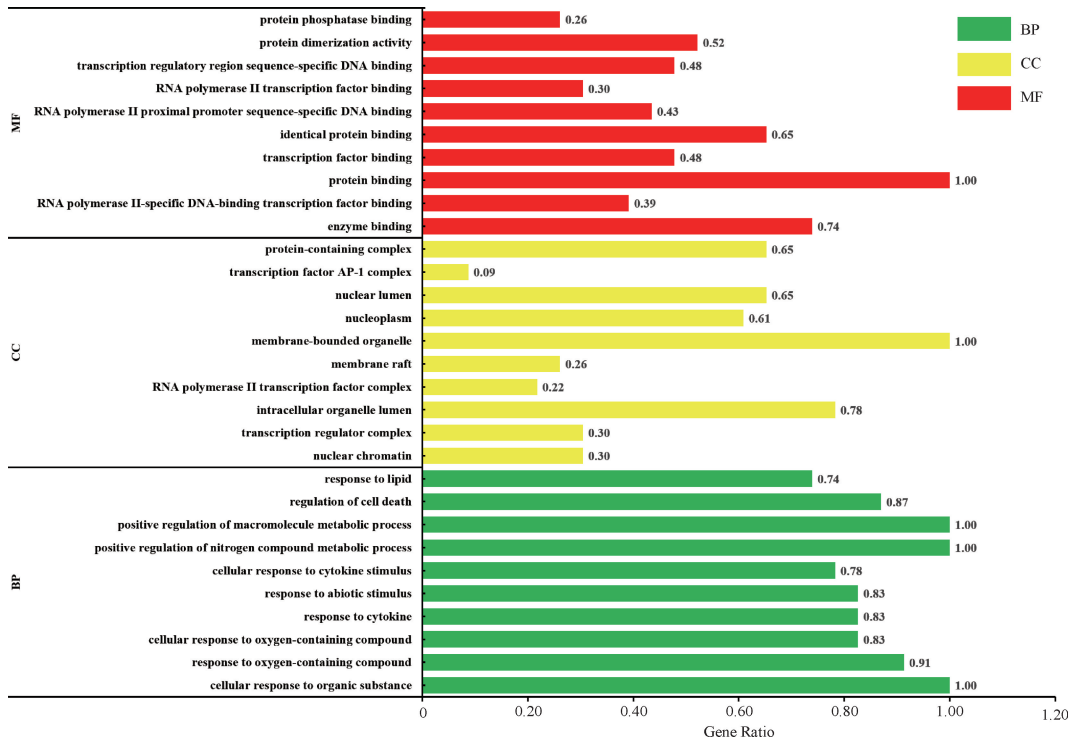
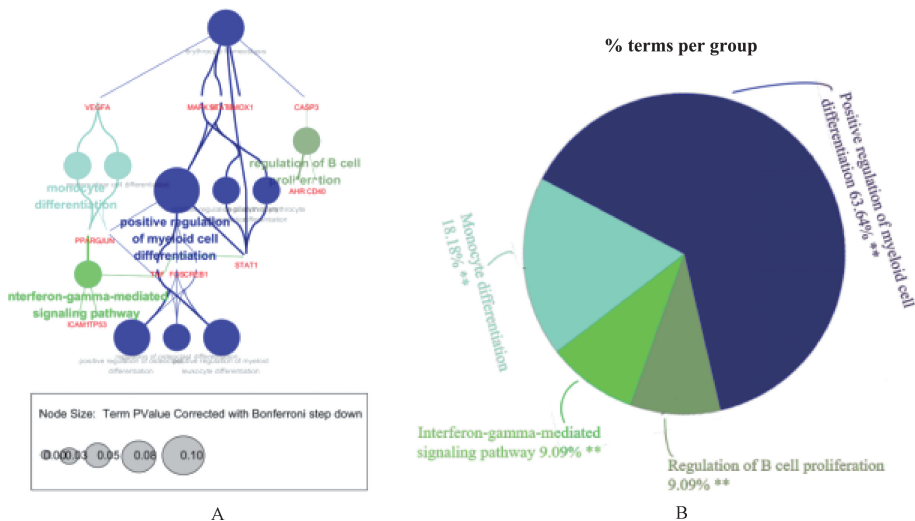


图 3 GO 功能富集分析结果



A. 相关的通路;B. 通路比重。

图 4 免疫相关通路富集分析结果

醇 (MOL000358)、山柰酚 (MOL000422)、雷公藤二萜酸 (MOL003245) 和甾甾醇 (MOL000449) 等化合物。与核心靶点密切相关的通路包括鞘脂信号通路 (hsa04071)、Th1 和 Th2 细胞分化 (hsa04658)、T 细胞受体信号通路 (hsa04660)、VEGF 信号通路 (hsa04370) 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt 信号通路 (hsa04151) 等信号通路。由此可见,雷公藤片治疗 RA 是以多组分、多靶点及多途径发挥作用。

2.5 分子对接结果

雷公藤治疗 RA 的关键调控网络 (图 7) 中自由度值最高的化合物为雷公藤甲素,其作用了 12 个蛋白靶点,半柔性对接结果显示,雷公藤甲素与潜在作用靶点结合能 < 0 kJ/mol

(表 2),与作用靶点均可自由结合,它们的相互作用可能是重要机制之一;选择结合能最小的 2 个作用靶点可视化雷公藤甲素的作用模式 (图 7),其与 RELA 靶点 51 号氨基酸残基 ILE 结合,结合能为 -23.7 kJ/mol,与 PTGS2 的 478 位氨基酸残基 PHE 自由集合,结合能为 -22.1 kJ/mol。

3 讨论

3.1 雷公藤片活性成分的抗炎和免疫调节作用

RA 的发病机制虽未明确,但与炎症反应和免疫异常关系密切,与炎症和免疫相关的细胞因子和分子通路是 RA 研究工作的关注重点<sup>[11-12]</sup>。本研究基于网络药理学的核心分析策略,检索并整理了雷公藤片中 OB 和 DL 较好的活性成分和

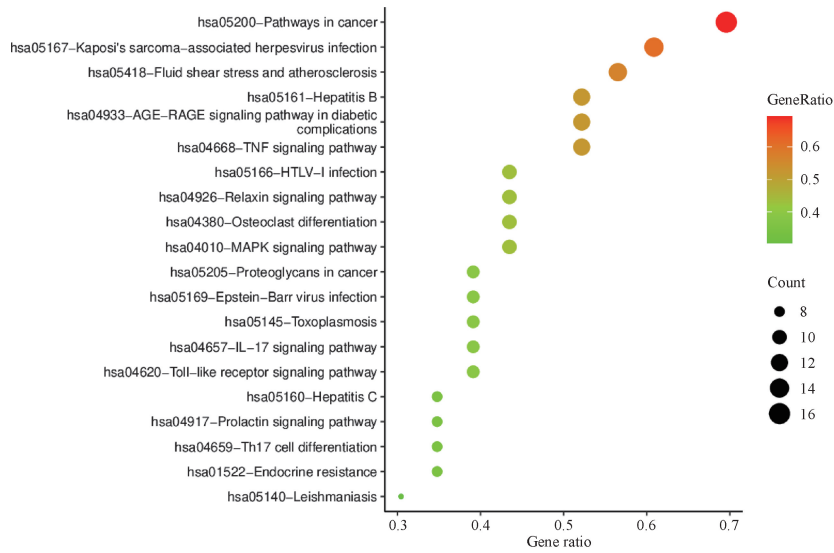


图 5 KEGG 富集分析结果

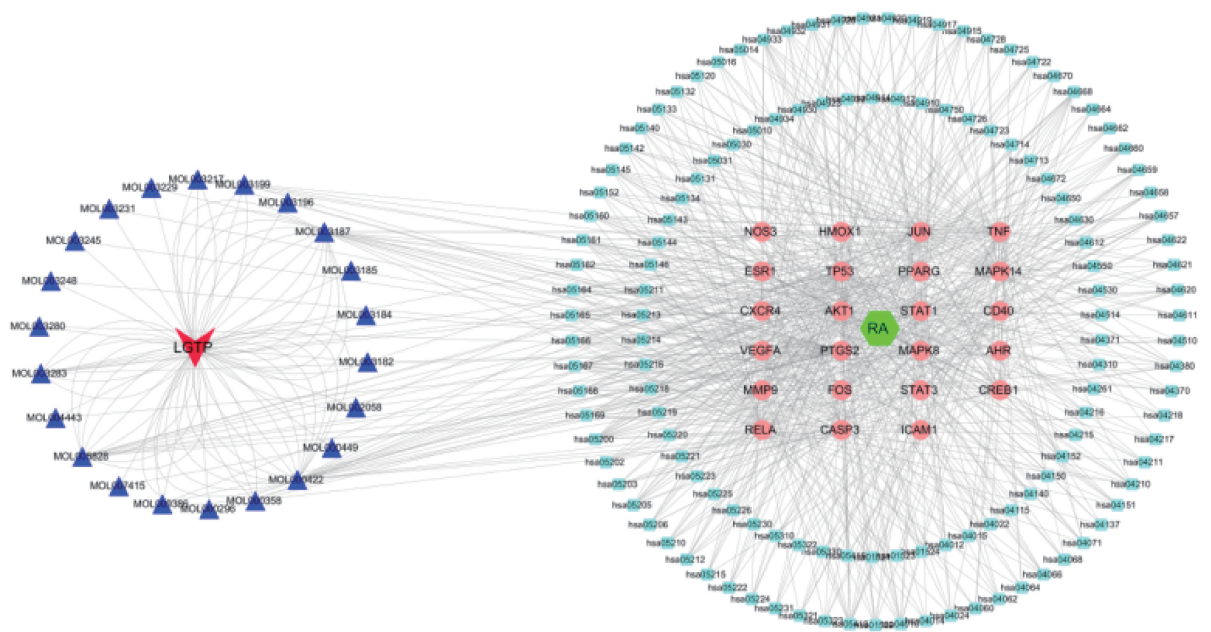
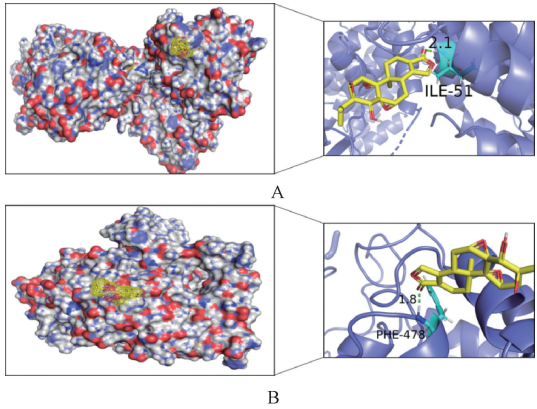


图 6 雷公藤片的药材-成分-核心靶点-通路网络



A. 雷公藤甲素与 RELA 的结合;B. 雷公藤甲素与 PTGS2 结合。

图 7 雷公藤甲素与作用靶点的可能结合模式

表 2 雷公藤甲素与作用靶点的分子对接结果

| 靶点    | ID   | 结合能/(kJ/mol) | 结合位点           |
|-------|------|--------------|----------------|
| RELA  | 1VJ7 | -23.55       | ILE51          |
| PTGS2 | 1PXX | -22.04       | PHE478         |
| CASP3 | 5JFT | -21.13       | ASP251         |
| CD40  | 6PE7 | -20.24       | ALA171         |
| VEGFA | 5DN2 | -19.67       | ARG421         |
| TNF   | 1DU3 | -18.95       | CYS4,ALA7      |
| CXCR4 | 3OE9 | -17.41       | TYR135         |
| JUN   | 1JUN | -16.39       | ARG302         |
| STAT3 | 4ZIA | -15.77       | GLU39          |
| MAPK8 | 4GIW | -15.77       | ASN51          |
| TP53  | 6IUA | -14.31       | GLN367, GLN449 |
| FOS   | 1FOS | -13.07       | GLN180         |

作用靶点。通过计算靶点的网络拓扑参数和富集分析,发现雷公藤片中的 22 个关键活性成分主要作用于 23 个关键的 RA 靶点和相关通路(图 7)。在药材-成分-核心靶点-通路的可视化网络中,雷公藤甲素、 $\beta$ -谷固醇、山柰酚、雷公藤二萜酸和豆甾醇为自由度排序靠前的化合物。

在既往研究中,雷公藤甲素治疗 RA 的疗效已在佐剂诱导模型中被证明有效<sup>[13]</sup>。同时,本研究发现的关键成分山柰酚在多种疾病中表现出抗炎和抗氧化作用<sup>[14]</sup>;  $\beta$ -谷甾醇亦可通过经典炎症通路核因子  $\kappa$ B 发挥抗炎作用,从而治疗 RA<sup>[15]</sup>。提示本研究中雷公藤片的多种关键成分均可通过免疫调节作用治疗 RA,也是目前 RA 最有效的治疗方式,这也证明了雷公藤片治疗 RA 的可行性。

3.2 雷公藤片治疗 RA 的靶点和通路

应用组学分析策略可以预测疾病发生、发展的分子机制,进而筛选出具有预防、诊断和预后作用的分子标志和代谢通路<sup>[16]</sup>。尽早发现 RA 相关的靶点和通路有利于治疗药物的开发,通过调控靶点干扰通路也有助于 RA 的精准治疗。在 RA 的病理过程中,成纤维细胞样滑膜细胞 (FLS) 扮演着关键角色,其能够分泌多种促炎细胞因子和趋化因子,如 IL-6、IL-8、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  以及 IL-17 等。这些因子不仅能够吸引更多的免疫细胞进入炎症区域,还能激活这些细胞,加剧关节软骨的破坏和结构损伤。本研究进一步探讨了 IL-17 信号通路在 RA 中的作用。IL-17 是由特定的 T 细胞亚群产生的促炎因子,在 RA 患者的滑膜组织液和外周血中其水平显著升高。IL-17 与其他炎症因子协同作用,推动 RA 的发展。研究发现,阻断 IL-17A 可以减少 IL-6 的表达和胶原分解产物的形成,可减轻关节炎的症状和骨质侵蚀<sup>[17]</sup>。此外,活化的 MAPK 信号通路也被发现可以促进 RA-FLS 的增殖和迁移,加剧 RA 的病理改变<sup>[18]</sup>。因此,炎症因子的异常调控和分泌是推动 RA 发展的关键因素,其促进了滑膜炎、血管翳形成和骨质侵蚀等一系列病理反应的发生<sup>[19]</sup>。

本研究通过网络药理学分析发现,雷公藤片(假定作为一种药物或化合物)能够调节与 RA 炎症和免疫反应相关的多种细胞因子和代谢途径,包括但不限于 NOS3、TNF、JUN 和 MMP-9 等。雷公藤片通过作用于这些关键的炎症反应靶点和信号通路,可能成为治疗 RA 的潜在机制。尽管雷公藤片在调节 RA 相关炎症靶点和通路方面显示出了潜在的疗效,但目前的研究仍存在一些局限性。(1)大多数研究基于体外实验和动物模型,缺乏临床数据的支持。(2)雷公藤片中活性成分的具体作用机制及其相互作用仍需进一步阐明。

未来的研究应着重于开展临床试验,以验证雷公藤片在人体中的治疗效果和安全性。同时,利用现代组学技术和系统生物学方法,深入研究雷公藤片中活性成分的作用机制及其相互作用,有助于揭示雷公藤片治疗 RA 的详细机制。此外,结合中医药理论和现代药理学,优化雷公藤片的配方和给药方式,

提高其疗效和减少潜在的不良反应,也是未来研究的重要方向。通过这些努力,有望为 RA 患者提供更为精准和有效的治疗选择。

综上所述,本研究应用网络药理学分析方法发现了雷公藤片治疗 RA 的潜在分子机制,多靶点-多途径的治疗特点与中医药治疗疾病的整体观念不谋而合,雷公藤片通过调控与炎症反应和免疫调节密切相关的靶点和通路发挥治疗作用。

参考文献

[1] 姜楠,田新平,曾小峰.《2024 中国类风湿关节炎诊疗指南》解读[J/OL]. 协和医学杂志, 1-11 [2024-12-25]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.R.20241220.1410.006.html>.

[2] 梁倩倩,茅建春,肖涟波,等. 类风湿关节炎中西医结合诊疗专家共识[J]. 世界中医药, 2023, 18(7): 923-928, 935.

[3] FIRESTEIN G S, MCINNES I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Immunity, 2017, 46(2): 183-196.

[4] 王静,赵庆杰,卓小斌,等. 类风湿性关节炎的治疗药物研究进展[J]. 药事实践杂志, 2019, 37(6): 485-490.

[5] 吴昊,王文婷,张雷,等. 腕关节超声检查在类风湿性关节炎中医辨证分型中的运用研究[J]. 新中医, 2019, 51(9): 17-20.

[6] 许艳春. 中医分型辨治治疗类风湿性关节炎 60 例结果分析[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(5): 126-127.

[7] 于守杰,贾倩. 雷公藤片联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎的疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(22): 3155-3157.

[8] 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): 1135.

[9] ZHANG Y Q, LI Y T, MAO X, et al. Thyroid hormone synthesis: a potential target of a Chinese herbal formula Haizao Yuhu Decoction acting on iodine-deficient goiter[J]. Oncotarget, 2016, 7(32): 51699-51712.

[10] 商志浩,潘成镇,马月辉,等. 基于网络药理学联合分子对接对逍遥散干预原发性肝癌的作用机制研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(8): 1302-1315.

[11] 闫慧明,张雪,安燕,等. 分子信号通路在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(9): 76-80.

[12] 吕邵娃,王秋实,赵爽,等. 中药调控类风湿性关节炎核因子  $\kappa$ B 信号通路的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(11): 1580-1583.

[13] 朱春赞,张永太,郭腾,等. 雷公藤甲素甘油醇质体与凝胶贴膏经皮给药改善大鼠佐剂型关节炎症状的比较研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(11): 78-84.

[14] HUANG X J, PAN Q Y, MAO Z K, et al. Kaempferol inhibits interleukin-1 $\beta$  stimulated matrix metalloproteinases by suppressing the MAPK-associated ERK and P38 signaling pathways[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2697-2704.

(下转第 32 页)