

基于网络药理学和分子对接技术研究四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的作用机制[△]

江厚辰^{1*}, 徐逸生¹, 张葆青¹, 肖方骏¹, 陈文治^{2#} (1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院芳村分院骨伤科, 广东 广州 510120)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1320-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.009

摘要 目的:运用网络药理学联合分子对接技术研究四妙勇安汤干预痛风性关节炎的相关靶点与信号通路,探讨四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的分子作用机制。方法:在中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)中筛选出四妙勇安汤组方中的4味中药的活性成分与作用靶点,然后在人类孟德尔遗传综合数据库(online mendelian inheritance in man,OMIM)、GeneCards、PharmGkb、DrugBank 和治疗靶点数据库(therapeutic target database,TTD)等数据库中筛选出痛风性关节炎的相关基因靶点,整合后获取药物靶点与疾病靶点的共同交集,并借助 Cytoscape 3.7.2 软件拓扑出“活性成分-核心靶点”网络图,通过 STRING 在线数据库平台获取蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络图,并对所获得的关键靶点采用基因本体(gene ontology,GO)功能富集分析和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。通过 Autodock 1.5.6 软件对药物的主要活性成分及核心作用靶点进行分子对接匹配验证。结果:筛选得到四妙勇安汤干预痛风性关节炎的活性成分96个,靶点38个,其中主要活性成分有槲皮素、山柰酚、柚皮苷和木犀草素等,主要靶点为 PTGS2、NOS2、PPARG、MAPK14 和 PTGS1 等,PPI 网络分析出 CXCL8、PTGS2、MAPK3、TNF、IL-1 β 、CCL2、MAPK1 和 HMOX1 等8个核心靶点。分子对接结果显示,四妙勇安汤的主要活性成分能够与核心靶点结合且展现出较好的亲和力。结论:四妙勇安汤治疗痛风性关节炎具有多途径、多组分和多靶点的机制特征,四妙勇安汤干预痛风性关节炎的潜在作用机制可能与其发挥降解尿酸、下调炎症因子的表达和调节免疫功能等作用相关。

关键词 四妙勇安汤; 痛风性关节炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

Mechanism of Simiao Yong' an Decoction in the Treatment of Gout Arthritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[△]

JIANG Houchen¹, XU Yisheng¹, ZHANG Baoqing¹, XIAO Fangjun¹, CHEN Wenzhi² (1. Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510120, China; 2. Dept. of Orthopedics, Fangcun Branch of Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the related targets and signal pathways of Simiao Yong' an decoction intervening gout arthritis by using network pharmacology combined with molecular docking technology, so as to probe into the mechanism of Simiao Yong' an decoction in the treatment of gout arthritis. **METHODS:** The active ingredients and targets of four herbs in the formula of Simiao Yong' an decoction were screened out by the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), the related gene targets of gout arthritis were screened out by online mendelian inheritance in man (OMIM), GeneCards, PharmGkb, DrugBank and therapeutic target database (TTD), the common intersection of drug targets and disease targets were obtained after integration, and the network diagram of "active ingredient-core target" was topologized with the help of Cytoscape 3.7.2 software, the protein-protein interaction (PPI) network diagram was obtained through the STRING online database platform, and the gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were used for the acquired key targets. Finally, the matching and validation of molecular docking on main active ingredients and core targets of the drug were conducted by using Autodock 1.5.6 software. **RESULTS:** Totally 96 active ingredients and 38 targets were screened out in the intervention of Simiao Yong' an decoction on gouty arthritis, including the main active ingredients of quercetin, kaempferol, naringenin and lignan, including the main targets of PTGS2, NOS2, PPARG, MAPK14 and PTGS1. The PPI network had analyzed 8 core targets including CXCL8, PTGS2, MAPK3, TNF, IL-1 β , CCL2, MAPK1 and HMOX1. Results

△ 基金项目:广东省中医院刘金文学术经验传承工作室专项基金支持项目(粤中医办函[2017]17号)

* 硕士研究生。研究方向:中医药治疗骨伤科疾病。E-mail:756090551@qq.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:中医药治疗骨伤科疾病。E-mail:Rogergerchen@126.com

of the molecular docking indicated that the main active ingredients of Simiao Yong' an decoction could bind to the core targets and showed good affinity. **CONCLUSIONS:** The application of Simiao Yong' an decoction in the treatment of gouty arthritis has the characteristics of multiple pathways, multiple components and multiple targets, the potential mechanism of Simiao Yong' an decoction in the treatment of gouty arthritis may be related to its effects of degrading uric acid, down-regulating the expression of inflammatory factors and regulating immune function.

KEYWORDS Simiao Yong'an decoction; Gout arthritis; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

四妙勇安汤记载于《验方新编》^[1],由金银花、当归、玄参和甘草组成,该方原用于治疗火毒内盛或寒湿化热,气血运行不畅,阻滞筋脉所致脱疽,方中金银花甘寒入心,善于清热解毒,故重用为君;辅以当归活血和血;玄参清热滋阴、软坚散结;甘草清解百毒;虽4味药,但简而力专,共奏清热解毒、活血散瘀止痛之功。现代有不少医家运用四妙勇安汤治疗痛风性关节炎,现代药理研究结果亦表明,四妙勇安汤具有抗炎、镇痛和改善微循环等作用;且已有临床研究报道,四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的疗效确切^[2-6]。但目前国内外尚无四妙勇安汤作用于痛风性关节炎的活性物质和特定分子机制的相关研究,值得深入探讨。因此,本研究运用网络药理学方法联合分子对接技术,深入探寻四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的作用机制,为以后进一步的实验验证提供新的策略和理据。

1 资料与方法

1.1 四妙勇安汤主要活性成分及靶点预测

分别以四妙勇安汤组方中的全部药物“金银花”“玄参”“当归”和“甘草”作为关键词,借助中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)搜索其化学成分,并测定类药性(drug-likeness,DL)≥0.18和口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%作为初筛参数,随后逐一收集活性成分的蛋白靶点,再利用 Uniprot 数据库和 perl 软件对蛋白靶点名称进行标准注释化并删除重复靶点,设置物种为“Homo sapiens”,即得到药物的潜在作用靶点。

1.2 痛风性关节炎疾病相关靶点的获取

将“gout arthritis”作为关键词,搜索 GeneCards、人类孟德尔遗传综合数据库(online mendelian inheritance in man,OMIM)、PharmGkb、DrugBank 和治疗靶点数据库(therapeutic target database,TTD)等数据库,检索痛风性关节炎疾病相关靶点,并将得到的疾病靶点与所有药物靶点利用 R×64 4.0.3 语言软件取交集,绘制相应的韦恩图,获取二者的共同靶点基因,将其定为四妙勇安汤作用于痛风性关节炎的潜在靶点。

1.3 “活性成分-核心靶点”调控网络的构建

把收集得到的四妙勇安汤药物靶标和痛风性关节炎相关靶标整理后导入 Cytoscape 3.7.2 软件,绘制“活性成分-核心靶点”调控网络图,其中节点(node)的类型有药物活性成分和靶点,活性成分与核心靶点之间的相互联系则用每条边(edge)来表示,节点的大小代表邻接点数目的多少,用 Degree 来表示,Degree 值越大,代表其介导的生物功能越繁多,相互联系越紧密。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein Interaction, PPI)关系的建立与核心基因的筛选

将已获得药物与疾病的共同靶点基因上传至 STRING 数据库,蛋白种属设置为“Homo sapiens”,最小互作分数值(combined score)为0.4,隐藏图中孤立的蛋白质,输出 PPI 网络图的图片文件与文本文件,将文本文件导入 Cytoscape 3.7.2,并利用 Cytoscape 软件里的 CytoNCA 插件计算每个节点的分值,把所有分值较高的节点再次进行构建网络,从而筛选出 PPI 网络中的核心基因。

1.5 四妙勇安汤治疗痛风性关节炎基因本体 (gene ontology, GO)功能富集分析和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

运用 R 语言软件将药物与疾病的共同靶标基因名称转换成特定的基因 ID,筛选条件设定为 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义,GO 中具有生物学过程、细胞成分和分子功能 3 种类别的基因功能注释,各筛选出前 10 个功能富集分析结果;同样设定 $P < 0.05$ 为筛选条件,并挑选出前 30 个 KEGG 通路富集分析结果,分别绘制相对应的柱状图。

1.6 四妙勇安汤主要活性成分与核心靶点分子对接分析

在 PubChem 在线数据库平台(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中搜索出四妙勇安汤中活性成分的小分子配体 2D 结构,采用 Chem3D 19.0 软件将小分子配体的 2D 结构转变为 3D 结构,对其结构进行优化;在 PDB 在线数据库平台(<https://www1.rcsb.org/>)中搜索出药物核心靶点蛋白受体,通过 PyMOLWin 软件去除蛋白受体结构的水分子,将其导入 AutoDockTools 1.5.6 软件作加氢离子等处理;运用分子对接技术,对其活性成分的受体与配体进行匹配,分析其结合能力。

2 结果

2.1 四妙勇安汤中主要药效成分及靶点的采集

以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 为筛选条件,从 TCMSP 中检索到与四妙勇安汤相关的所有化学成分共有 126 个,其中当归 2 个,金银花 23 个,玄参 9 个,甘草 92 个,删除重复成分,共得到化学成分 120 个;其对应的靶点共 5 531 个,其中当归 879 个,金银花 1 647 个,玄参 499 个,甘草 2 506 个,通过 Uniprot 数据库和 perl 软件对蛋白名称进行标准注释化并删除重复靶点,筛选得到的靶点共 231 个。

2.2 “四妙勇安汤-痛风性关节炎”共同靶点的筛选

通过 OMIM、GeneCards、PharmGkb、DrugBank 和 TTD 等 5 个数据库整合得到痛风性关节炎相关疾病靶点共 252 个,利用 R 语言软件将痛风性关节炎相关靶标与四妙勇安汤靶标取交集,得到“中药-疾病”共同靶点的韦恩图,见图 1。结果显

图中的节点代表作用靶点;边表示靶点之间的联系强度,2个蛋白质之间的关联程度越强则线条越粗。通过插件 CytoNCA 计算出每个节点的分值,并挑选分值较高的节点进行再次构建网络图,最终筛选出 PPI 网络中的核心基因有 CXCL8、PTGS2、MAPK3、TNF、IL-1 β 、CCL2、MAPK1 和 HMOX1,上述核心基因在 PPI 网络中发挥着关键作用,见图 4。

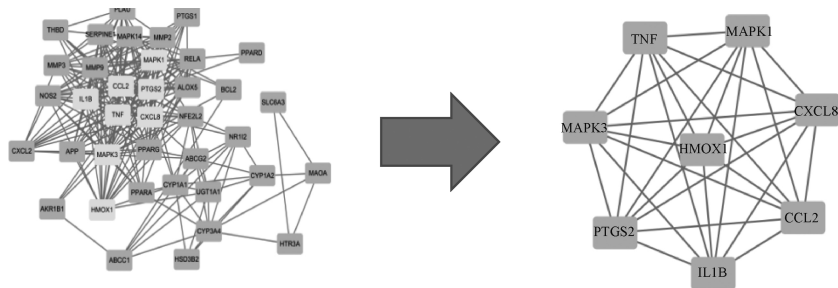


图 4 PPI 网络核心基因分析
Fig 4 Analysis on PPI network core genes

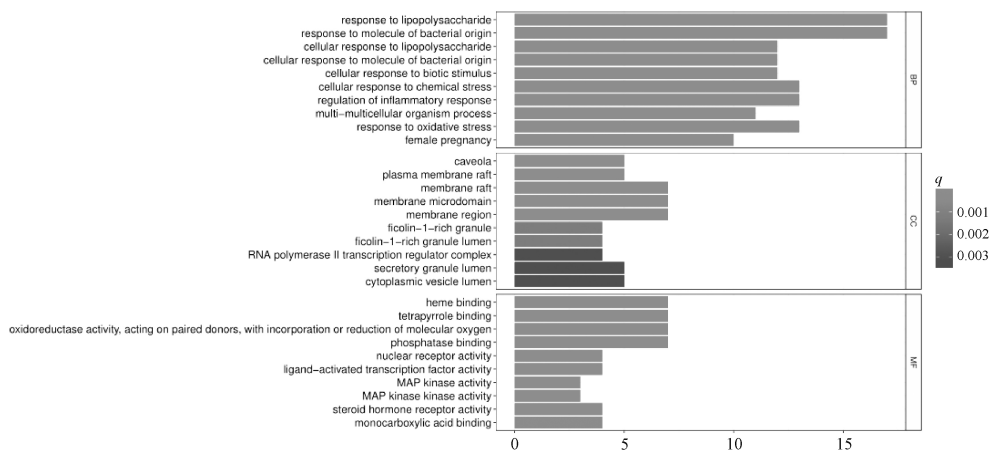


图 5 四妙勇安汤活性成分的 GO 功能富集分析柱状图

Fig 5 Histogram of GO functional enrichment analysis on active components of Simiao Yong'an decoction

根据 P 值 ($P < 0.05$) 与富集数目选取了前 30 个 KEGG 通路, 主要涉及 IL-17 信号通路、NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路和 Toll 样受体等信号通路, 见图 6。IL-17 信号通路图见图 7。

2.6 四妙勇安汤主要活性成分与核心靶点分子对接分析

选取四妙勇安汤主要活性化合物中 Degree > 9 的槲皮素、山柰酚、柚皮苷和木犀草素 4 个主要化学成分, 分别与位于前 3 位的核心基因靶点 PTGS2、NOS2 和 PPARG 进行分子对接, 见表 1。结果表明, 槲皮素、山柰酚、柚皮苷和木犀草素与 PTGS2、NOS2 和 PPARG 的结合能均 ≤ -20.93 kJ/mol, 展现出了良好的结合力, 见图 8。

表 1 主要活性成分与核心靶点结合能

Tab 1 Binding energy between main active components and core targets

化合物	结合能/(kJ/mol)		
	CXCL8	PTGS2	MAPK3
槲皮素 (quercetin)	-28.47	-40.19	-39.36
山柰酚 (kaempferol)	-29.31	-38.52	-32.66
柚皮苷 (naringenin)	-28.05	-38.10	-36.43
木犀草素 (luteolin)	-28.05	-41.03	-37.68

2.5 四妙勇安汤治疗痛风性关节炎 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

在 GO 功能富集分析中, 共确定了 1 576 个 GO 条目, 其中生物学过程 1 450 个, 细胞成分 19 个, 分子功能 107 个, 主要涉及磷酸酶的结合、MAP 激酶活性及类固醇激素受体活性等, 见图 5。通过 KEGG 通路富集分析确定了 45 条相关信号通路,

3 讨论

痛风性关节炎是一种由单钠尿酸盐 (MSU) 沉积在关节囊、软骨、骨质或其他组织而导致的炎症反应, 但目前尚无西药能够根治痛风, 且不良反应较多, 限制了这些药物在临床中的使用^[7]。中医药在痛风性关节炎的治疗中积累了不少行之有效的方药, 由于中药成分的复杂性, 研究其作用机制有一定的困难。网络药理学是建立在计算机虚拟计算与网络数据库检索基础上, 并运用软件对药物靶点与疾病靶点进行数据分析的一门技术^[8]。网络药理学能较好地体现方药与疾病之间相互作用的系统性和整体性, 尤其适用于分析中药复方与机体对疾病调控的复杂作用关系, 因此, 本研究利用网络药理学方法联合分子对接技术, 探讨四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的潜在靶点及信号通路, 探索潜在分子作用机制, 为后续临床疗效评价指标的筛选提供研究方向。

本研究通过检索 TCMSp 数据库和构建“活性成分-核心靶点”调控网络图后发现, 槲皮素、山柰酚、柚皮苷和木犀草素等为四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的主要成分。痛风性关节

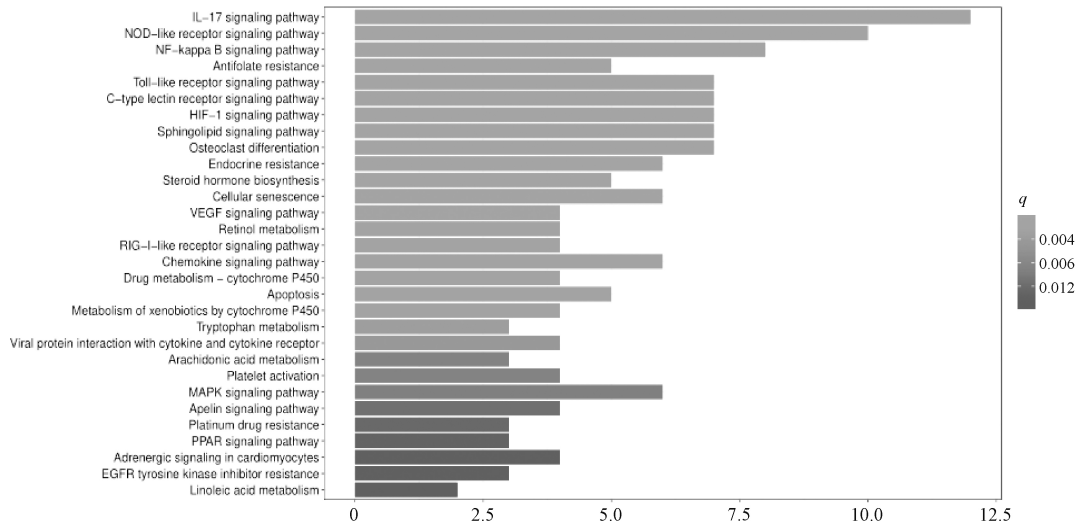


图 6 四妙勇安汤活性成分的 KEGG 通路富集分析柱状图

Fig 6 Histogram of KEGG functional enrichment analysis on active components of Simiao Yong'an decoction

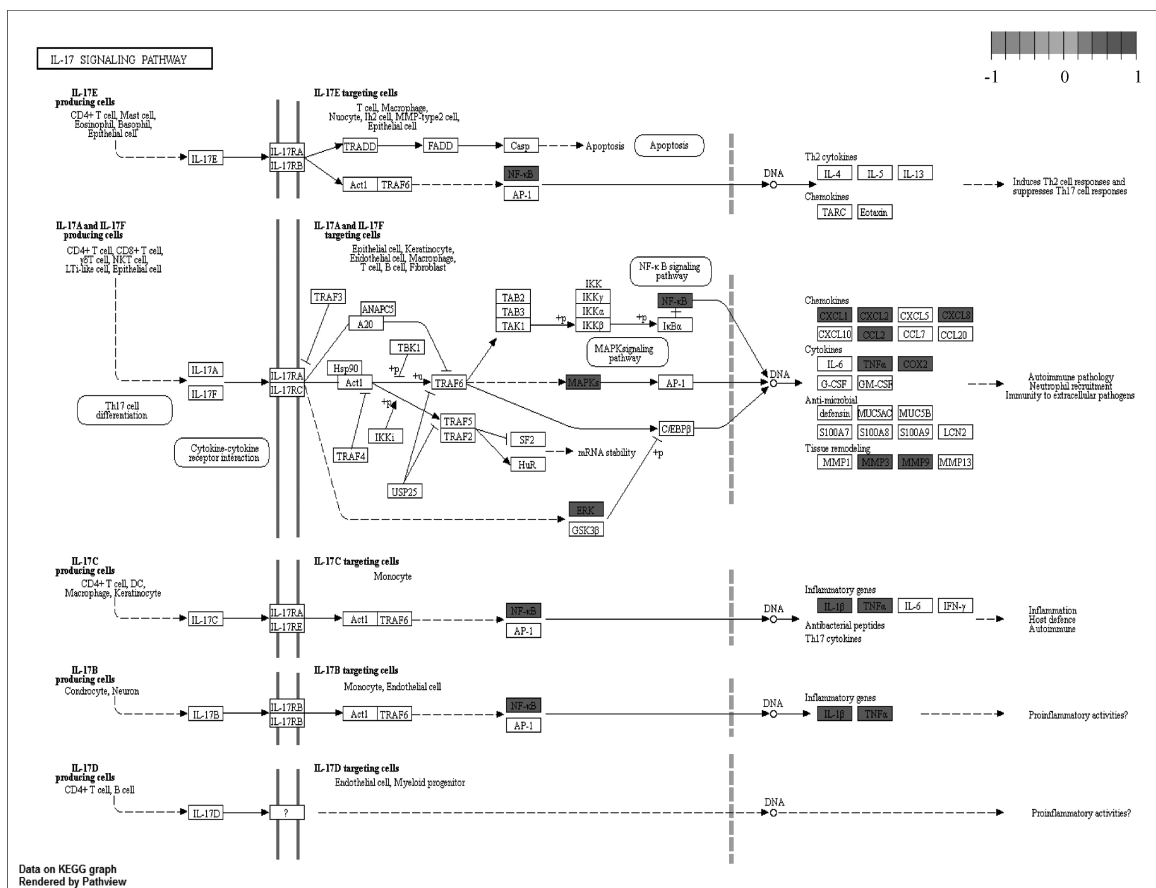
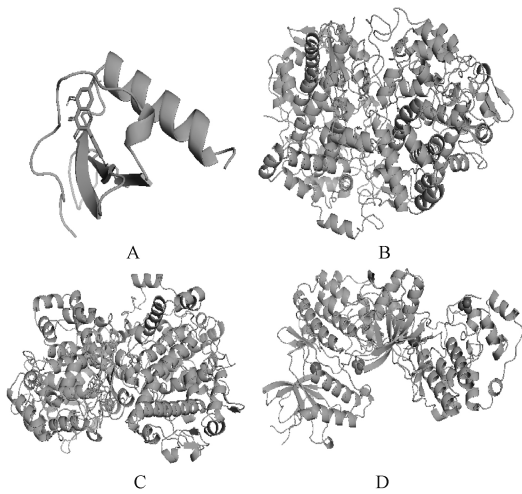


图 7 四妙勇安汤干预痛风性关节炎的 IL-17 信号通路图

Fig 7 IL-17 signaling pathway of Simiao Yong'an decoction in the intervention of gout arthritis

炎的发病主要是由于 MSU 沉积于关节,已有研究表明,槲皮素对 MSU 诱导的关节炎具有强大的抗炎镇痛作用^[9-11],且能用于治疗急性痛风性关节炎^[12]。Ruiz-Miyazawa 等^[9]在小鼠注射 MSU 后的 1~24 h 内,同时用槲皮素治疗小鼠,观察 24 h 后小鼠的机械性痛觉并测量膝关节内白细胞的募集、氧

化应激以及炎症小体 mRNA 的表达情况,结果提示,槲皮素能抑制 MSU 诱导的机械性痛觉过度反应、白细胞募集和炎症小体的激活,降低炎症组分 mRNA 的表达,从而达到抗炎镇痛的效果。一项运用网络药理学探索三妙丸治疗痛风性关节炎机制的研究中发现,山柰酚也是抗痛风性关节炎的核心化合物之



A. 山奈酚-CXCL8; B. 木犀草素-PTGS2; C. 槲皮素-PTGS2; D. 槲皮素-MAPK3
A. kaempferol-CXCL8; B. lignan-PTGS2; C. quercetin-PTGS2; D. quercetin-MAPK3

图8 “活性成分-核心靶点”分子对接图
Fig 8 Molecular docking diagram of “active ingredient-core target”

一^[13]。沈瑞明等^[14]采用60只大鼠行随机对照实验,在大鼠踝关节腔注射一定浓度的MSU建立急性痛风性关节炎模型,测定不同时间节点的关节肿胀指数以及血清和滑膜中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 水平进行比较,发现木犀草素可通过下调TLR/MyD88/NF- κ B途径减轻急性痛风性关节炎的炎症反应。本研究结果提示,四妙勇安汤的有效成分可能通过上述途径发挥抗炎功能,在其治疗痛风性关节炎中发挥着一定作用。

通过PPI网络分析,预测到CXCL8、PTGS2、TNF、IL-1 β 、MAPK3、CCL2、MAPK1和HMOX1等8个核心靶基因。其中CXCL8的主要生物功能是吸附和激活中性粒细胞,被激活的中性粒细胞会定向游走到特定的反应部位,同时释放出一系列活性物质,从而导致机体局部的炎症反应^[15]。相关研究结果显示,无论是在痛风的急性期或间歇期,CXCL8水平均会升高,并且与特定的循环蛋白质相组合,但具体机制尚未明确^[16]。环氧合酶2(PTGS2或COX-2)是一种诱导酶,在组织损伤、炎症反应时表达增强,其介导的花生四烯酸代谢在人类炎症性疾病中发挥着重要作用^[17]。痛风性关节炎进入慢性期,以痛风石的形成、骨破坏为病理特征。相关研究结果显示,TNF- α 能激活NF- κ B信号通路,而且能促使单核巨噬细胞分泌IL-8、IL-6等炎症因子,进而加重炎症反应的进程;同时,NF- κ B受体活化因子与痛风性关节炎的骨破坏发生机制的关系也非常密切^[18]。IL-1 β 是趋化因子家族的一种细胞因子,主要发挥着免疫调节功能和内分泌效应,近年来有动物实验报道IL-1 β 基因表达的变异与关节炎的遗传密切相关^[19]。通过本研究可推测,四妙勇安汤的有效成分极有可能通过作用于CXCL8、PTGS2、TNF和IL-1 β 等4个核心靶点发挥抗炎及预防骨质破坏功能,从而干预痛风性关节炎的发病进程;MAPK3、CCL2、MAPK1和HMOX1等4个核心靶点与痛风性关节炎的关系尚缺乏相关研究,可作为今后实验验证的重点关注对象。

GO功能富集分析发现,四妙勇安汤活性成分作用靶点主要参与的生物学过程包括对细菌源分子的应答、对脂多糖的反

应及炎症反应的调节等;参与的相关细胞成分主要有细胞膜与细胞质区等;活性成分作用靶点参与的分子功能主要涉及磷酸酶的结合、MAP激酶活性及类固醇激素受体活性等。体现了四妙勇安汤的活性成分通过多途径、多组分和多靶点发挥治疗痛风性关节炎的作用。

KEGG通路富集分析结果表明,四妙勇安汤作用于痛风性关节炎的靶点主要涉及到IL-17信号通路、NOD样受体、Toll样受体信号通路和NF- κ B信号通路等信号通路。其中频率最高的通路为IL-17信号通路,IL-17是关键促炎细胞因子,与多种自身免疫性疾病相关。有研究结果显示,痛风性关节炎的发生与IL-17的表达密切相关^[20]。Liu等^[21]的研究结果显示,在痛风症状发作早期,急性痛风性关节炎患者血清IL-17水平显著升高,并随着症状减轻而逐渐降低,相关分析表明,IL-17的表达与疾病的活动性呈正相关,并确定IL-17是急性痛风性关节炎急性发作的新生物标志物。本研究为了探讨四妙勇安汤作用于痛风性关节炎靶点所涉及的通路进行了KEGG分析,得出相似的结论,IL-17信号通路富集程度较高,并对该通路进一步分析,由通路图(见图7)可知,活性成分通过影响NF- κ B、MAPK和ERK等信号通路从而激活IL-17通路,推测四妙勇安汤的有效成分很可能是通过联合调节NF- κ B、MAPK和ERK等共同影响IL-17通路从而治疗痛风性关节炎。现代动物实验结果表明,通过NOD样受体3介导,抑制NF- κ B信号通路,能有效改善MSU晶体诱导的痛风性关节炎^[22]。一项有关电针对急性痛风性关节炎大鼠踝关节滑膜组织Toll样受体2(TLR2)信号通路相关蛋白表达影响的研究结果发现,电针可缓解急性痛风性关节炎的症状,这可能与调节TLR2信号通路中Y-TRI和MYD88的蛋白表达相关^[23]。结合本研究结果可推测,四妙勇安汤主要通过影响IL-17信号通路、NOD样受体、Toll样受体信号通路和NF- κ B信号通路,通过减少MSU在关节囊、软骨、骨质或其他组织的沉积所致炎症反应以及下调炎症因子的表达,发挥干预痛风性关节炎的作用。

分子对接逐渐成为计算机辅助药物研究的一项重要技术,主要用来研究分子间(配体和受体)相互作用,并模拟分子间的结合模式并计算其亲和力^[24-25]。本研究结合分子对接技术进一步验证四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的分子作用机制,发现四妙勇安汤中4个核心活性化合物与核心靶点CXCL8、PTGS2和MAPK3结合后均展现出良好的亲和力,配体与受体结合越稳定,结合能越低,发生作用的可能性越大^[26]。以结合能 ≤ -20.93 kJ/mol作为标准,将四妙勇安汤的主要活性成分和核心靶点进行分子对接验证,结果显示,其主要活性成分与核心靶点的结合能均 < -20.93 kJ/mol,特别是槲皮素、木犀草素与PTGS2、MAPK3靶点之间具有较好的结合力,进一步验证了槲皮素、木犀草素极有可能为四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的潜在药效成分。

综上所述,本研究初步预测了四妙勇安汤治疗痛风性关节炎的活性成分-核心靶点作用机制,分析了核心靶点的功能及相关的信号通路,并完成了核心活性成分与关键靶点的分子对接,初步验证了部分作用机制。但是,由于本研究仅基于文献及数据库挖掘对四妙勇安汤干预痛风性关节炎的潜在作用机制进行推断,具有一定的局限性,有待临床进一步验证。

参考文献

- [1] 赵红霞,于智敏,耿颖,等.四妙勇安汤方源探析[J].中国中药杂志,2020,45(5):1209-1212.
- [2] 王光宁,李伟东,蔡宝昌.四妙勇安汤不同提取部位抗炎作用的研究[J].广东药学院学报,2009,25(4):389-391.
- [3] 李娜,曲晓波,蔺爽,等.四妙勇安汤对大鼠血栓闭塞性脉管炎的抗炎作用及其机制[J].吉林大学学报:医学版,2013,39(2):264-267,428.
- [4] 汪德芬,裴瑞霞,王归圣.四妙勇安汤治疗急性痛风性关节炎65例[J].陕西中医,2007,28(5):539-540.
- [5] 於忠良,付红燕.四妙勇安汤治疗痛风与抗痛风药等效性随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2017,31(11):9-11.
- [6] 赵美云,胡海兵,杨薪博,等.四妙勇安汤治疗风湿热痛痹型痛风42例疗效观察[J].吉林中医药,2009,29(3):223-224.
- [7] 刘婷,张霞,李飞燕.急性痛风性关节炎的中西医治疗进展[J].中国中医急症,2019,28(2):374-376.
- [8] Hopkins AL. Network pharmacology[J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10):1110-1111.
- [9] Ruiz-Miyazawa KW, Staurengo-Ferrari L, Mizokami SS, et al. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome[J]. Inflammopharmacology, 2017, doi: 10.1007/s10787-017-0356-x.
- [10] 黄敬群,刘久红,李伟中,等.槲皮素对急性痛风性关节炎大鼠的治疗作用及其对肝功能的影响[J].山东医药,2015,55(28):27-29.
- [11] 黄敬群,张军勇,李伟中,等.槲皮素对痛风性关节炎大鼠的治疗作用及肾功能的影响[J].天津医药,2016,44(2):188-192,259.
- [12] Huang J, Zhu M, Tao Y, et al. Therapeutic properties of quercetin on monosodium urate crystal-induced inflammation in rat[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(8):1119-1127.
- [13] Qian H, Jin Q, Liu Y, et al. Study on the multitarget mechanism of sanmiao pill on gouty arthritis based on network pharmacology[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:9873739.
- [14] 沈瑞明,马丽辉,郑颜萍.木犀草素通过TLR/MyD88/NF- κ B通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J].中南大学学报:医学版,2020,45(2):115-122.
- [15] 杜孟威,白雪,李佳琪,等.白细胞介素-8与肿瘤免疫逃逸[J].生命科学,2020,32(6):523-533.
- [16] Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al. Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12):3303-3313.
- [17] 亓国锋,楚天舒,刘谓,等.加味四妙汤辅助治疗痛风性关节炎对RAGE、COX-2水平变化研究[J].中华中医药学刊,2021,39(1):11-13.
- [18] 朱克强,王晨,惠晓艳,等.肿瘤坏死因子 α 在痛风性关节炎发病机制中的作用研究进展[J].浙江医学,2020,42(6):638-641.
- [19] Ohmura K, Johnsen A, Ortiz-Lopez A, et al. Variation in IL-1beta gene expression is a major determinant of genetic differences in arthritis aggressivity in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(35):12489-12494.
- [20] 沈瑞明,钟良宝,郑颜萍,等.急性痛风性关节炎大鼠中IL-17和NF- κ B的表达和意义[J].中国医药导报,2019,16(31):18-21.
- [21] Liu Y, Zhao Q, Yin Y, et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3):897-902.
- [22] Li X, Xu DQ, Sun DY, et al. Curcumin ameliorates monosodium urate-induced gouty arthritis through Nod-like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor-kappa B signaling[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4):6718-6728.
- [23] Zhang CN, Huang XK, Luo Y, et al. The effects of electro-acupuncture on the signaling pathway of TLR/MyD88 in ankle joint synovial tissue of acute gouty arthritis rats[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 45(6):924-927.
- [24] 邓燕君,刘博文,贺桢翔,等.基于网络药理学和分子对接法探索藿香正气口服液预防新型冠状病毒肺炎(COVID-19)活性化合物研究[J].中草药,2020,51(5):1113-1122.
- [25] 韩杰,章晓云,陈日兰,等.黄芪桂枝五物汤治疗骨关节炎网络药理学及分子对接技术分析[J].中国组织工程研究,2021,25(14):2224-2230.
- [26] 夏玲,郭盛,钱大玮,等.基于网络药理学和分子对接技术研究八珍益智方治疗阿尔茨海默病的潜在作用机制[J].南京中医药大学学报,2020,36(6):876-881.

(收稿日期:2021-04-16)

(上接第1319页)

- [9] 王新琳,于强.丹红注射液治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕临床疗效系统评价[J].新中医,2019,51(10):37-41.
- [10] 张敏,王宝剑,弓志华,等.天麻素注射液联合前列地尔注射液治疗后循环缺血性眩晕临床疗效[J].创伤与急危重病医学,2019,7(5):323-325.
- [11] 仲海红,陈炯华,徐进友.虫类药在后循环缺血性卒中治疗中的作用研究[J].陕西中医,2019,40(9):1307-1309.
- [12] 信然然,霍丽丽,刘岩.前列地尔联合必净治疗急性重症胰腺炎的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、降钙素原的影响[J].山西医药杂志,2020,49(2):137-140.
- [13] 吴悦,季宏,陈华山,等.化痰清眩汤联合前列地尔治疗血管源性眩晕的疗效及其对脑血流灌注和血管内皮功能的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(8):110-115.
- [14] 叶庆邦,蔡茵瑜,卓华钦.前列地尔联合阿托伐他汀钙治疗2型糖尿病肾病合并颈动脉粥样硬化40例[J].安徽医药,2020,24(2):398-401.
- [15] 李世柏,刘俊,吴智胜.银杏叶胶囊联合尼可地尔治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛疗效评价[J].中国药业,2019,28(11):77-80.
- [16] 陈锦荣,张淑丽,吕峰峰.银杏叶胶囊联合单硝酸异山梨酯治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛的疗效及其对内皮功能的影响[J].中国药业,2019,28(7):44-46.
- [17] 李玲,呼兴华.同型半胱氨酸与后循环缺血性眩晕合并软斑的相关性研究[J].延安大学学报:医学科学版,2019,17(3):42-45.
- [18] 石艳艳,李宁,朱巧英,等.眩晕患者同型半胱氨酸及尿酸变化及其与疾病严重程度关系研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(23):2850-2853.
- [19] 刘丽霞,刘晶,王明娟,等.成纤维细胞生长因子21在糖脂代谢及动脉粥样硬化中的作用研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20):3143-3145.
- [20] 李天佛,郭健.莫竹定眩丸治疗痰浊阻络型眩晕的疗效及对外周血FGF-21水平的影响[J].中医药通报,2019,18(2):36-39.

(收稿日期:2020-12-13)