

# 基于网络药理学及分子对接技术探讨桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎合并间质性肺疾病的作用机制<sup>△</sup>

张宁\*, 郭亚丽, 刘建, 彭艳茹, 王玉光<sup>#</sup> (首都医科大学附属北京中医医院呼吸科, 北京 100010)

中图分类号 R96;R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1157-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.002



**摘要** 目的:基于网络药理学及分子对接技术研究桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎合并间质性肺疾病(RA-ILD)的作用机制,为后续机制研究奠定理论基础。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台检索并筛选桂枝芍药知母汤中各药材的有效成分及其作用靶点,将作用靶点基因进行相应的标准化处理。应用GeneCard数据库、PharmGkb数据库以及人类孟德尔遗传综合数据库等获得疾病靶基因。将药物及疾病的潜在作用靶基因取交集,以韦恩图形式进行可视化展示,通过Cytoscape 3.8.0软件筛选并构建“药物有效成分-疾病核心靶点”网络,于STRING数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,通过基因本体(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集进行分析。将药物主要有效成分及核心作用靶点采用Vina软件进行分子对接验证。结果:通过数据库共筛选得到桂枝芍药知母汤治疗RA-ILD的有效成分141个及靶点166个,主要活性成分包括槲皮素、山柰酚和木犀草素等,通过PPI网络拓扑结构筛选关键基因,共得到信号转导及转录激活因子3(STAT3)、蛋白激酶B(Akt)1、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)1和MAPK3等17个核心靶基因。GO功能富集分析共得到2762条富集结果,其中生物过程2467个,细胞组分87个,分子功能208个。经过KEGG通路富集分析共得到170条通路,白细胞介素17信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、磷脂酰肌醇3激酶-Akt信号通路和JAK激酶-STAT信号通路等是其涉及的主要通路。最终分子对接结果提示,药物中主要有效成分能够分别与关键的核心靶点结合并展现出较好的亲和力。结论:桂枝芍药知母汤通过多靶点治疗RA-ILD,同时涉及多条信号通路以及生物学过程,其主要有效成分槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素与核心靶点STAT3、Akt1、MAPK1和MAPK3等结合可能是发挥作用的重要机制之一。

**关键词** 桂枝芍药知母汤; 间质性肺疾病; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

## Mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in the Treatment of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology<sup>△</sup>

ZHANG Ning, GUO Yali, LIU Jian, PENG Yanru, WANG Yuguang (Dept. of Respiratory, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction in the treatment of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease (RA-ILD) based on network pharmacology and molecular docking technology, so as to lay the theoretical foundation for the follow-up mechanism research. **METHODS:** Traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform was used to search the effective components and target genes of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction. Corresponding standardized treatment was performed on the target genes. GeneCard, PharmGkb and Online Mendelian Inheritance in Man databases were used to obtain the target genes of diseases. Potential target genes of drugs and diseases were intersected and visualized in the form of Venn diagram. Cytoscape 3.8.0 software was used to screen and construct the “drug active components-disease core targets” network, and the protein-protein interaction (PPI) network was constructed in STRING database. Analysis was performed by gene ontology (GO) functional enrichment and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment. The main active components and core targets of the drug were verified by molecular docking using Vina software. **RESULTS:** A total of 141 active components and 166 targets of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction in the treatment of RA-ILD were screened through the database. The main active components included quercetin, kaempferol and luteolin. A total of 17 core target genes including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), protein kinase B (Akt)1, mitogen-activated protein kinase (MAPK)1 and MAPK3 were identified by PPI network topology screening. A total of 2762 enrichment results were obtained by GO enrichment analysis, including 2467 biological processes, 87 cellular components and 208 molecular functions. After KEGG pathway enrichment analysis, a total of 170 pathways enrichment results were obtained, mainly interleukin-17 signaling pathway, tumor necrosis factor

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 首发2020-2-2233)

\* 住院医师,博士研究生。研究方向:呼吸系统疾病。E-mail:15188601168@163.com

# 通信作者:主任医师,博士,博士生导师。研究方向:呼吸系统疾病。E-mail:wyzhyiaids@126.com

signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase-Akt signaling pathway and JAK kinase-STAT signaling pathway. The final docking results showed that the main active components could bind to the key core targets and showed good affinity. CONCLUSIONS: Guizhi Shaoyao Zhimu decoction can treat RA-ILD through multiple targets, involving multiple signaling pathways and biological processes. The combination of quercetin, luteolin, kaempferol and wogonin with STAT3, Akt1, MAPK1 and MAPK3 may be one of the important mechanisms.

**KEYWORDS** Guizhi Shaoyao Zhimu decoction; Interstitial lung disease; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、全身性自身免疫性疾病,以多关节对称性肿胀、疼痛等为主要临床表现,而肺部受累为其关节外常见表现,约发生在 60%~80% 的 RA 患者中,可导致间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)<sup>[1-4]</sup>。据相关报道,ILD 是 RA 患者死亡的重要原因,其发病机制可能与肺间质有丰富的结缔组织以及充足的血液供应有关<sup>[5-8]</sup>。目前,RA-ILD 尚无特异性的治疗药物,常见的为慢作用抗风湿药联合糖皮质激素或抗纤维化药物,但其不良反应有时让患者难以接受<sup>[3]</sup>。故仍需积极探索治疗 RA-ILD 的有效药物以及研究其作用机制,以更好地治疗该病。

从中医学来讲,RA 属于“痹证”范畴,风寒湿等邪气侵袭是发病的主要原因之一,以关节肿痛、僵硬不适为主要症状,应为外痹;ILD 属于“肺痹”范畴,主要发病原因之一为肺、脾、肾亏虚,症状以咳嗽、喘息、活动后加重为主,应为内痹,故 RA-ILD 属于内外合痹。桂枝芍药知母汤囊括了肢体痹与肺痹的治疗,充分体现了内外合痹的证治思想,故可用于 RA-ILD 的治疗。现代药理学研究结果显示,桂枝芍药知母汤可降低 II 型胶原诱导关节炎大鼠模型血清中肿瘤坏死因子 (TNF) $\alpha$ 、白细胞介素 (IL) 1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 和基质金属蛋白酶 (MMP) 等水平,诱导滑膜成纤维细胞凋亡等<sup>[9]</sup>。而 TNF- $\alpha$ 、IL-17 和 IL-1 $\beta$  等在 RA-ILD 的发生发展中起着重要作用,尤其是在成纤维细胞中<sup>[10-12]</sup>。本课题组在临床实践中发现,应用桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 的疗效良好,可改善患者肢体关节肿痛、咳嗽和喘息等症状,但其具体作用机制未知。目前,有不少研究报道应用网络药理学及分子对接相结合的生物信息学方法,可预测中药复方的活性成分、作用靶点以及潜在的作用机制<sup>[13-15]</sup>。故本研究运用网络药理学及分子对接技术对桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 的潜在作用机制进行全面探讨,为后期的实验研究以及临床推广应用奠定基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 药物有效成分收集与潜在作用靶点预测

通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索桂枝芍药知母汤的有效成分和潜在作用靶点。应用平台中“Ingredient”功能选项,查找复方中的有效成分,同时将口服生物利用度 (OB)、类药性 (DL) 各设为  $\geq 30\%$ 、 $\geq 0.18$  作为筛选条件;运用平台中“Related Targets”功能选项查找其所对应的作用靶点。运用“PERL”软件及脚本对所获得的药物成分及作用靶点进行合并。借助于 Uniprot 数据库将靶点基因名称进行标准化处理,以便后续研究。

### 1.2 RA-ILD 潜在致病靶点筛选

将 RA-ILD 的英文全称作为关键词,分别从以下数据库对 RA-ILD 潜在致病靶点基因进行搜索并将结果导出: GeneCard

数据库 [ 筛选条件设为相关得分 (Relevance score)  $\geq 1$  ] 及 PharmGkb、人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM)、治疗靶点数据库 (TTD) 和 DrugBank 数据库。应用 R $\times$ 64 4.0.2 软件将导出的结果取交集,并绘制可视化的韦恩图。

### 1.3 药物-疾病潜在作用靶点的整理

应用 R $\times$ 64 4.0.2 软件将“1.1”项和“1.2”项中最终所获结果进行整理,并取交集,绘制韦恩图。

### 1.4 构建药物成分-疾病靶点调控网络图

应用 Cytoscape 3.8.0 软件将“1.3”项中的结果构建网络调控图。本研究的调控网络图分为 2 个部分,周边圆形代表中药化学成分,中心网格代表疾病靶基因。网格中节点大小代表与相连中药化学成分数目,若节点越大,则说明与该基因相连的成分越多。周边圆形代表不同药物所含成分。用边来表示药物成分与疾病靶点之间的相互关系,同时依据网络度值 (degree) 的大小进行分类。

### 1.5 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络与筛选核心基因

运用 STRING 数据库,设置物种条件为人,将“1.3”项中药物与疾病潜在作用靶点交集基因构建 PPI 网络图,并下载 TSV 格式文件。在上述操作中,设置置信度 (high confidence)  $\geq 0.9$ ,同时隐藏断开节点。运用 Cytoscape 3.8.0 软件中的 CytoNCA 插件对节点属性进行评分,包括“Degree centrality” (DC)、“Betweenness centrality” (BC)、“Closeness centrality” (CC)、“Eigenvector centrality” (EC)、“Network centrality” (NC) 和“Local average connectivity” (LAC)。具有高 DC、BC、CC、EC、NC 和 LAC 值的节点,意味着其在网络中起着非常重要的作用。基于上述评分结果,筛选每个评分大于中位数的基因作为核心基因,并进行 2 次筛选,最终获得网络核心基因<sup>[16]</sup>。

### 1.6 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

在富集分析中, $P$  value $<0.05$ , $Q$  value $<0.05$ 。将 GO 富集结果中富集最高的前 10 项和 KEGG 通路富集结果中富集最高的前 30 项以可视化图形表示出来。

### 1.7 药物主要有效成分-关键核心靶点基因分子对接验证

从 PubChem 数据库下载桂枝芍药知母汤主要有效成分的小分子配体 2D 结构,通过应用 ChemOffice 软件转化为 3D 结构。关键靶点基因的大分子蛋白受体从 PDB 数据库中获取,其中所含的小分子配体和水分子由 Pymol 软件去除,通过 AutoDockTools 进行预处理 (包括加氢等)。采用 Vina 软件将大分子受体与小分子配体进行分子对接,同时分析其结合活性。

## 2 结果

### 2.1 桂枝芍药知母汤有效成分筛选与靶点预测

通过 TCMSP 数据库进行搜索共获得 201 个有效成分,其中

桂枝 7 个,白芍 13 个,甘草 92 个,麻黄 23 个,生姜 5 个,白术 7 个,知母 15 个,防风 18 个,附子 21 个;同时,共获得 3 018 个预测靶点。将有效成分及靶点预测文件采用“PERL”软件及其脚本进行合并,应用 Uniprot 数据库及“PERL”软件进行标准化注释、删除无效及重复靶点,最终获得 237 个作用靶点。

## 2.2 桂枝芍药知母汤-RA-ILD 共同靶点筛选

通过 GeneCard 数据库、PharmGkb 数据库、OMIM 数据库、DrugBank 数据库及 TTD 数据库分别获得 RA-ILD 潜在致病靶点 2 008、402、0、0 及 6 个,共获得 2 293 个 RA-ILD 潜在致病靶基因。经过整理、分析,得到 166 个“药物-疾病”的潜在共同作用靶点,见图 1。

## 2.3 有效成分-核心靶点网络分析

活性成分-核心靶点网络图见图 2。由图 2 可知,有效成分-核心靶点共有 307 个节点,其中来源于化合物的有 141 个,

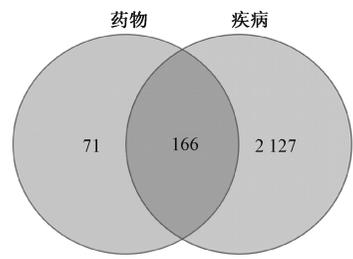


图 1 桂枝芍药知母汤-RA-ILD 潜在共同作用靶点韦恩图  
Fig 1 Venn diagram of potential interaction targets of Guizhi Shaoyao Zhimu decoction-RA-ILD

来源于基因的有 166 个。有效成分的 degree 越高,可能在桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 中发挥重要作用。排序结果显示,槲皮素(queretin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)和汉黄芩素(wogonin)的 degree 较高( $\text{degree} \geq 30$ )。

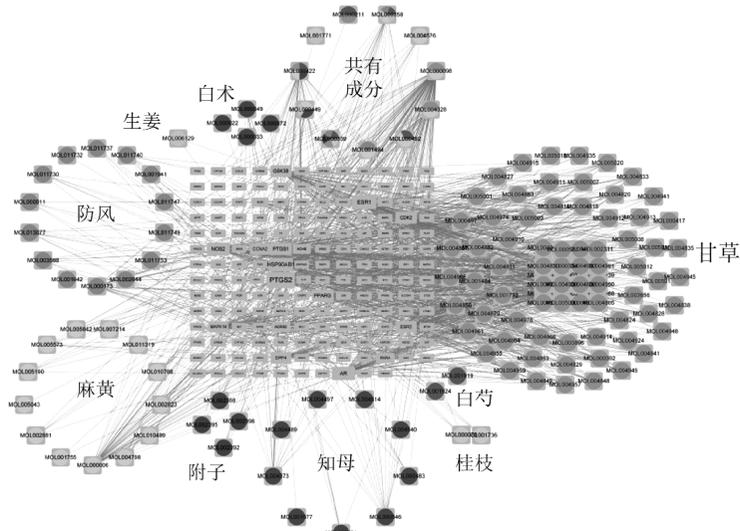


图 2 活性成分-核心靶点网络图

Fig 2 Network diagram of active components-core targets

## 2.4 PPI 网络及核心基因预测

运用 STRING 数据库构建 PPI 网络,见图 3。利用网络拓扑结构筛选关键基因时,第 1 次筛选条件分别为  $BC \geq 57.49$ ,  $CC \geq 0.18$ ,  $DC \geq 7.5$ ,  $EC \geq 0.04$ ,  $LAC \geq 3.1$ ,  $NC \geq 4$ ,筛选结果共显示 48 个节点,313 条边,得到 48 个核心基因;第 2 次筛选条件分别为  $BC \geq 14.97$ ,  $CC \geq 0.55$ ,  $DC \geq 11$ ,  $EC \geq 0.11$ ,  $LAC \geq 5.52$ ,  $NC \geq 6.94$ ,筛选结果显示 17 个节点,89 条边,得到 17 个核心基因,包括信号转导及转录激活因子 3(STAT3)、蛋白激酶 B(Akt)1、丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)1 和 MAPK3 等,见图 4。

## 2.5 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

经 GO 功能富集分析共得到 2 762 个富集结果,其中生物过程(BP)2 467 个,其中对氧化应激反应、对营养水平的反应及对脂多糖的反应等是其生物调节过程;细胞组分(CC)87 个,分子功能(MF)208 个,见图 5。经 KEGG 通路富集分析共得到 170 条通路富集结果,主要包括 IL-17 信号通路、TNF 信号通路、Th17 细胞分化、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-Akt)信号通路和 JAK 激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)信号通路等,提示桂枝芍药知母汤可能通过上

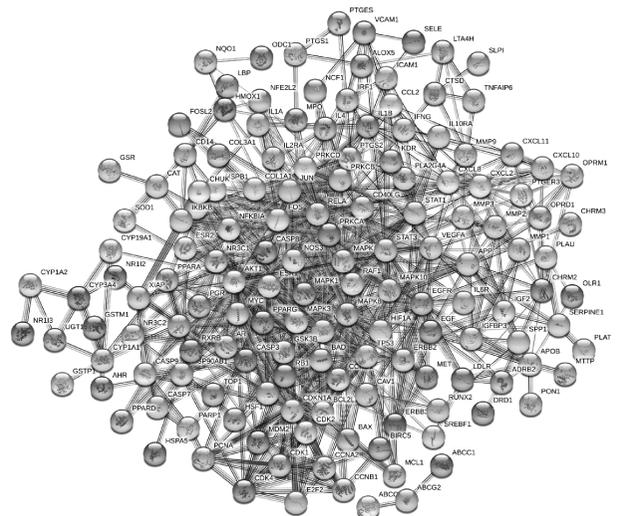


图 3 PPI 网络  
Fig 3 PPI network

述通路发挥对 RA-ILD 的治疗作用,见图 6—7。

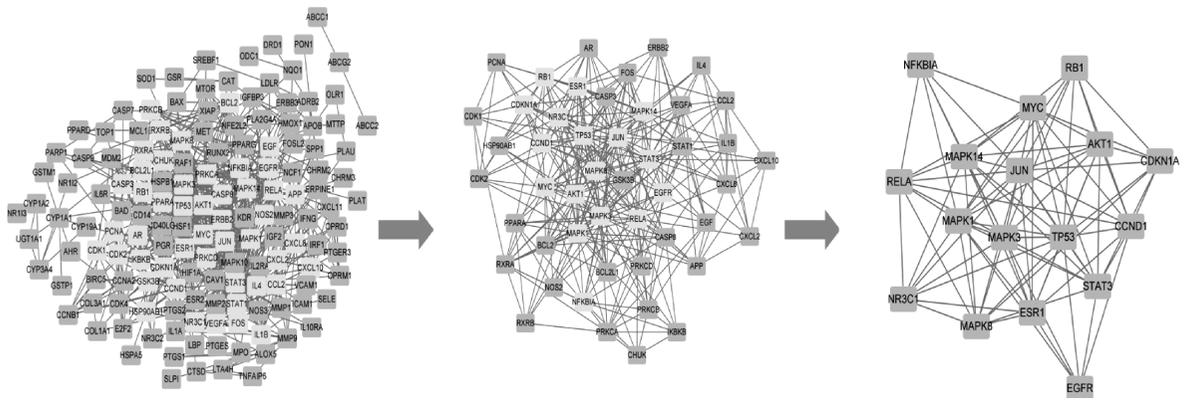


图 4 核心基因筛选

Fig 4 Screening of core genes

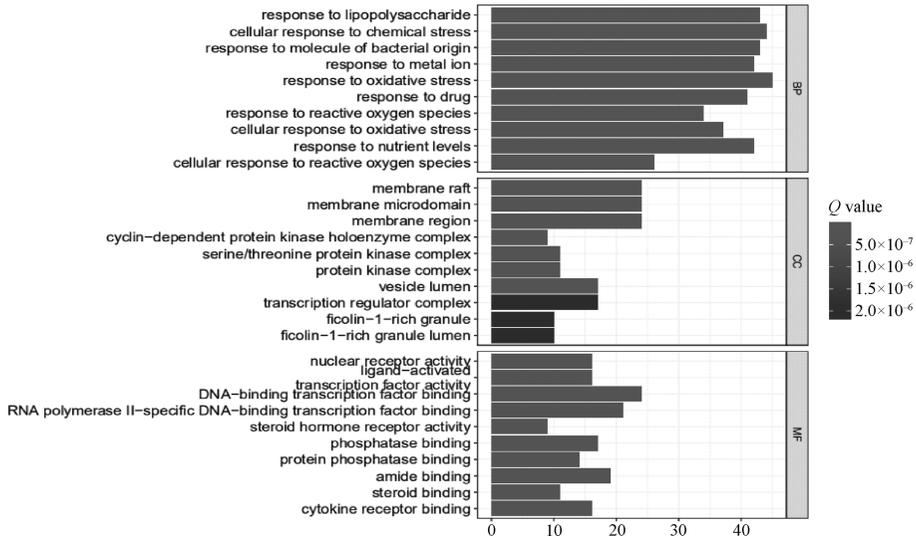


图 5 GO 功能富集分析

Fig 5 Go function enrichment analysis

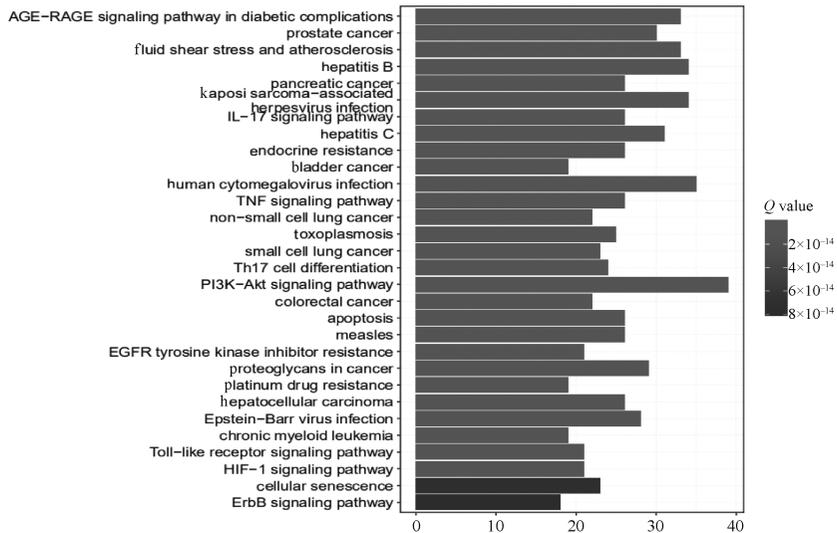


图 6 KEGG 通路富集分析

Fig 6 KEGG pathway enrichment analysis

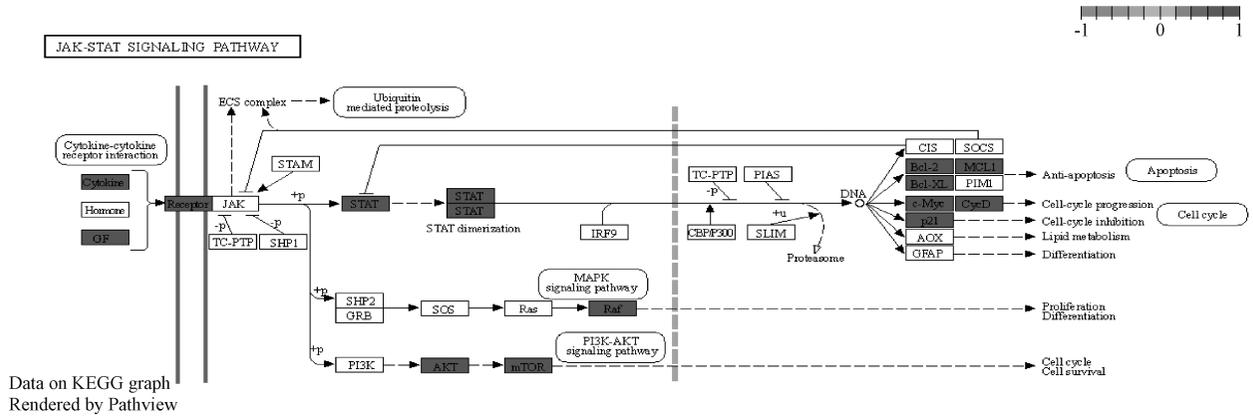


图 7 JAK-STAT 信号通路图  
Fig 7 Signal path diagram of JAK-STAT

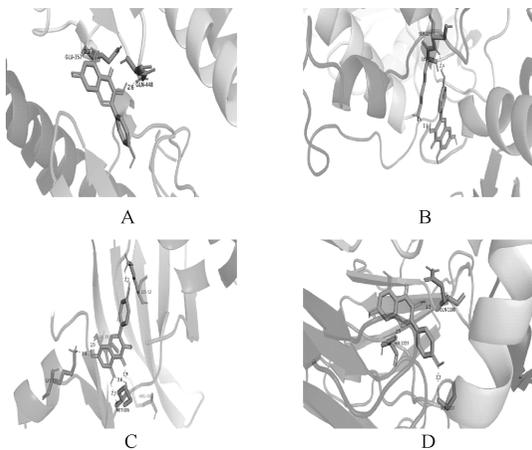
## 2.6 有效成分-核心基因分子对接

选取 degree ≥ 30 的药物有效成分 (槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素), 分别与前 4 位核心基因 STAT3、Akt1、MAPK1 和 MAPK3 进行分子对接, 结果显示, 槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素分别与 STAT3、Akt1、MAPK1 和 MAPK3 的结合能均 ≤ -29.26 kJ/mol, 显示出良好的结合力, 见表 1、图 8。

表 1 中药有效成分与核心靶基因的分子对接结果

Tab 1 Molecular docking results of effective components of traditional Chinese medicine and core target genes

有效成分	结合能量/(kJ/mol)			
	STAT3	Akt1	MAPK1	MAPK3
槲皮素	-31.77	-37.62	-37.20	-39.29
木犀草素	-32.60	-31.77	-38.04	-33.86
山柰酚	-32.19	-35.53	-37.20	-33.86
汉黄芩素	-31.77	-34.69	-36.37	-31.35



A. 槲皮素与 STAT3; B. 槲皮素与 Akt1; C. 槲皮素与 MAPK1; D. 槲皮素与 MAPK3

A. quercetin and STAT3; B. quercetin and Akt1; C. quercetin and MAPK1; D. quercetin and MAPK3

图 8 有效成分与核心靶基因的分子对接图 (部分)

Fig 8 Molecular docking diagram of active ingredients and core target genes (part)

## 3 讨论

本研究结果显示, 桂枝芍药知母汤的有效成分包括槲皮

素、木犀草素和山柰酚等。相关研究结果显示, 槲皮素可通过作用于多种细胞因子、生长因子以及相关信号通路等发挥抗肺纤维化作用<sup>[17-18]</sup>。宋占帅<sup>[19]</sup>的研究结果显示, 木犀草素具有抑制肺纤维化的作用。龚国清等<sup>[20]</sup>的研究结果显示, 木犀草素可降低肺纤维化大鼠肺组织中羟脯氨酸含量以及转化生长因子-β1 mRNA 的表达水平, 延缓肺组织纤维化的进展。相关报道显示, 抗氧化、抗炎及增强机体免疫功能等为山柰酚的主要功效<sup>[21]</sup>。故推测槲皮素、木犀草素和山柰酚等有效成分在桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 中发挥重要作用。

本研究通过 PPI 网络拓扑分析后预测出 STAT3、Akt1 和 MAPK1 等 17 个核心靶基因。转录调节因子 STAT3 在成熟组织功能中起着关键作用, 包括抑制炎症和免疫反应, STAT3 激活可促进 RA 成纤维细胞样滑膜细胞的增殖, 在肺纤维化发病机制中也发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。Kuuliala 等<sup>[24]</sup>的研究结果发现, RA 患者中的单核细胞脂多糖 (LPS) 激发后可促使 Akt 的活化, 并与疾病的活动程度相关。因 MAPK1 (ERK2) 属于炎症和免疫反应的调节因子, 参与了 RA-ILD 的发生<sup>[25-26]</sup>。由此, 可推测 STAT3、Akt1 和 MAPK1 等核心靶基因在 RA-ILD 的发生发展中发挥重要作用, 可能是治疗 RA-ILD 的潜在靶点。

GO 功能富集分析结果显示, RA-ILD 的发病机制可能涉及氧化应激反应、营养水平的反应和脂多糖的反应等生物过程。氧化应激是 RA 病理生理学的重要组成部分, 在自身免疫性疾病中, 免疫应答与内源性/外源性抗原的相互作用导致活性氧的产生, 氧化应激过程可能与炎症和加速关节破坏呈正相关<sup>[27]</sup>。相关研究结果表明, 动物模型中异常的抗氧化活性加剧了肺纤维化, 活性氧产生的细胞外基质降解产物可通过影响上皮细胞、间充质细胞和炎症细胞活性来促进纤维化, 在肺纤维化患者的肺中也发现了氧化应激的标志物<sup>[28]</sup>。若作为抗氧化剂辅助因子之一的营养素长期缺乏或与感染相结合可削弱免疫反应, 进而引起炎症介质以及免疫细胞群的增多<sup>[29]</sup>。LPS 可诱导释放 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 等炎症细胞因子, 激活下游炎症相关信号通路<sup>[30-31]</sup>。MAPK 信号通路包括细胞外信号相关激酶 (ERK) 1/2、p38MAPK 和 c-Jun NH2 末端激酶 (JNK) 等, 也已被证明与 LPS 诱导的炎症反应有关, 可诱发 RA-ILD<sup>[32-33]</sup>。

KEGG 通路富集分析结果显示, 桂枝芍药知母汤治疗

RA-ILD的作用机制可能与调控 IL-17、PI3K-Akt、TNF 以及 JAK-STAT 等信号通路表达密切相关。相关临床研究结果显示,IL-17 在 RA-ILD 患者血清中的含量明显高于单纯的 RA 患者以及健康对照组,同时与肺功能具有一定的相关性<sup>[34]</sup>。菅向东<sup>[35]</sup>的研究结果显示,RA-ILD 患者血清中 TNF- $\alpha$  表达水平明显升高,同时在肺纤维化大鼠肺组织中 TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平显著高于对照组。据相关报道,趋化因子配体中的 CXCL16 和 CXCR6 在器官纤维化中起着关键作用,而 RA-ILD 患者血清可溶性 CXCL16 水平显著升高,并与肺纤维化的严重程度相关,这与 CXCL16/CXCR6 轴通过 PI3K-Akt-FOXO3a 信号通路促进 MRC-5 细胞增殖和胶原生成有关<sup>[36]</sup>。在本病发生、发展中,若 JAK-STAT 信号通路功能失调,可持续释放 MMP,使异常免疫细胞表达增多,凋亡软骨细胞增加,从而诱发疾病,甚至加速病情进展<sup>[37]</sup>。分子对接结果显示,槲皮素、木犀草素、山柰酚和汉黄芩素分别与 STAT3、Akt1、MAPK1 和 MAPK3 相结合后,均展现出具有良好的亲和力,这也充分验证了本研究的成果。

本研究预测了桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 的可能作用机制,其涉及多靶点以及多条信号通路,为后期进一步的实验研究以及临床推广应用奠定了基础,也为医者应用桂枝芍药知母汤治疗 RA-ILD 提供了一定的依据。但本研究仍存在一定局限性,有待相关基础实验进行验证。

## 参考文献

- [1] SCOTT D L, WOLFE F, HUIZINGA T W J. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9746): 1094-1108.
- [2] NONE. Rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4: 18002.
- [3] ENGLAND B R, HERSHBERGER D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(3): 255-263.
- [4] SPAGNOLO P, LEE J S, SVERZELLATI N, et al. The lung in rheumatoid arthritis: focus on interstitial lung disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(10): 1544-1554.
- [5] DAI Y J, WANG W N, YU Y K, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: an overview of epidemiology, pathogenesis and management [J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(4): 1211-1220.
- [6] FARQUHAR H, VASSALLO R, EDWARDS A L, et al. Pulmonary Complications of rheumatoid arthritis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2019, 40(2): 194-207.
- [7] YANG J A, LEE J S, PARK J K, et al. Clinical characteristics associated with occurrence and poor prognosis of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis [J]. *Korean J Intern Med*, 2019, 34(2): 434-441.
- [8] BENDSTRUP E, MØLLER J, KRONBORG-WHITE S, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2038.
- [9] ZHANG Q, PENG W, WEI S J, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction possesses anti-arthritis effects on type II collagen-induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition

of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblasts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109367.

- [10] 江利华, 何成诗. 类风湿关节炎相关性间质性肺炎发病机制研究进展 [J]. *全科口腔医学电子杂志*, 2019, 6(3): 22.
- [11] WANG D, ZHANG J, LAU J, et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10): 581-596.
- [12] ZHANG J, WANG D, WANG L, et al. Profibrotic effect of IL-17A and elevated IL-17RA in idiopathic pulmonary fibrosis and rheumatoid arthritis-associated lung disease support a direct role for IL-17A/IL-17RA in human fibrotic interstitial lung disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(3): L487-L497.
- [13] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [14] 董红彦, 杜武勋, 张富庚, 等. 网络药理学及其在中医药领域的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(18): 67-70.
- [15] 杨丽玲, 周湘君, 晏丽君, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨凉膈散抑制急性肺损伤细胞因子风暴的机制 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(7): 780-787.
- [16] WAN Y X, XU L, LIU Z Y, et al. Utilising network pharmacology to explore the underlying mechanism of Wumei Pill in treating pancreatic neoplasms [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 158.
- [17] 彭海兵, 李畅, 王建行, 等. 槲皮素对矽肺纤维化大鼠巨噬细胞和核因子- $\kappa$ B 的影响 [J]. *工业卫生与职业病*, 2015, 41(4): 275-279.
- [18] VEITH C, DRENT M, BAST A, et al. The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 336: 40-48.
- [19] 宋占帅. NLRP3/IL-1 $\beta$ /TGF- $\beta$ 1 信号轴在矽肺纤维化发生发展中的作用及木犀草素的拮抗效应 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [20] 龚国清, 钱之玉, 周曙. 木犀草素对实验性肺纤维化大鼠组织中 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2005, 21(12): 1466-1469.
- [21] 雷晓青, 陈鳌, 刘毅, 等. 山柰酚药理作用的研究进展 [J]. *微量元素与健康研究*, 2017, 34(2): 61-62.
- [22] CHANG L, FENG X, GAO W. Proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes is enhanced by IL-17-mediated autophagy through STAT3 activation [J]. *Connect Tissue Res*, 2019, 60(4): 358-366.
- [23] WATERS D W, BLOKLAND K E C, PATHINAYAKE P S, et al. STAT3 regulates the onset of oxidant-induced senescence in lung fibroblasts [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(1): 61-73.
- [24] KUULIALA K, KUULIALA A, HÄMÄLÄINEN M, et al. Impaired Akt phosphorylation in monocytes of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(2): 155-161.
- [25] LU H, SUN T, YAO L, et al. Role of protein tyrosine kinase in IL-1 beta induced activation of mitogen-activated protein kinase in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2000, 113(10): 872-876.
- [26] ZOU M L, ZHANG G Q, ZOU J F, et al. Inhibition of the ERK1/2-ubiquitous calpains pathway attenuates experimental pulmonary fibrosis *in vivo* and *in vitro* [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 391(1): 111886.
- [27] MITITELU R R, PĂDUREANU R, BĂCĂNOIU M, et al.

Inflammatory and oxidative stress markers-mirror tools in rheumatoid arthritis[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(5): 125.

[28] KLIMENT C R, OURY T D. Oxidative stress, extracellular matrix targets, and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(5): 707-717.

[29] CUNNINGHAM-RUNDLES S, MCNEELEY D F, MOON A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(6): 1119-1128; quiz 1129.

[30] JU M J, HE H Y, CHEN S, et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathways in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3347-3354.

[31] LIU H, TANG H Y, WANG R Y, et al. Adiponectin antagonises LPS-regulated secretion of inflammatory factors in airway epithelial cells, and its expression is regulated by many factors [J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(1): 139-147.

[32] DONG N, LI X R, XUE C Y, et al. *Astragalus polysaccharides*

alleviates LPS-induced inflammation via the NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5525-5540.

[33] CHAN E D, RICHES D W. IFN- $\gamma$  + LPS induction of iNOS is modulated by ERK, JNK/SAPK, and p38 (mapk) in a mouse macrophage cell line [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(3): C441-C450.

[34] 杨仲岳. 白细胞介素 17 在类风湿关节炎相关肺间质疾病中的临床意义[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021: 000296.

[35] 菅向东. 类风湿关节炎发病机制及肺间质病变的相关研究[D]. 济南: 山东大学, 2007.

[36] MA Z Z, YU R H, ZHU Q, et al. CXCL16/CXCR6 axis promotes bleomycin-induced fibrotic process in MRC-5 cells via the PI3K/AKT/FOXO3a pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106035.

[37] CIOBANU D A, POENARIU I S, CRÎNGUȘ L I, et al. JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4): 3498-3503.

(收稿日期:2021-10-18 修回日期:2022-02-27)

(上接第 1156 页)

化学计量学方法被广泛应用于中药研究领域,而后利用色谱技术结合化学计量法开发和评价中药逐渐引发热度。郑振兴等<sup>[16]</sup>通过指纹图谱结合化学计量学方法得到表征佛手不同产地质量差异的标志物;林丽等<sup>[17]</sup>通过指纹图谱结合化学计量学筛选出造成旋覆花产地差异的标记性成分;施文婷等<sup>[18]</sup>通过指纹图谱结合化学计量学比较野菊花不同规格样品的图谱信息来评价质量;朱环等<sup>[19]</sup>通过 HPLC 联合聚类分析和多元统计分析评价白及药材不同批次的质量;姚晓艳等<sup>[20]</sup>通过指纹图谱结合化学计量法对多批次黄连药材质量进行综合评价。越来越多的研究结果表明,将 HPLC 指纹图谱与化学计量学方法结合可有效评价中药材或饮片不同产地、不同批次及不同规格等的质量优劣,本研究建立的黄连质量评价方法可以为上述 8 首含黄连的中医经典名方为代表的中医处方选择药材原料提供参考,以促进中药临床疗效的充分发挥。

## 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 324-326.

[2] 付琳,付强,李冀,等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(2): 87-92.

[3] 周瑞,项昌培,张晶晶,等. 黄连化学成分及小檗碱药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(19): 4561-4573.

[4] 杨念云,张启春,朱华旭,等. 黄连生物碱类资源性化学成分研究进展与利用策略[J]. *中草药*, 2019, 50(20): 5080-5087.

[5] 马国琴,刘东玲. 黄连药理研究进展[J]. *甘肃农业*, 2019(10): 97-99.

[6] 盖晓红,刘素香,任涛,等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4919-4927.

[7] LI J C, SHEN X F, SHAO J A, et al. The total alkaloids from *Coptis chinensis* Franch improve cognitive deficits in type 2 diabetic rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2695-2706.

[8] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方

目录(第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-16) [2021-08-27]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

[9] 张楚楚,刘思鸿,李莎莎,等. 经典名方中黄连的本草考证 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(10): 275-285.

[10] 国家中医药管理局. 古代经典名方中药复方制剂及其物质基准的申报资料要求公开征求意见 [EB/OL]. (2019-03-28) [2021-08-27]. <http://www.satcm.gov.cn/xinxifabu/shizhengyaowen/2019-03-29/9433.html>.

[11] PENG F, YANG Y, ZHANG B X, et al. HPLC fingerprints and quality assessment of *Rhizoma Coptidis* from different areas [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(1): 81-87.

[12] 石岩,魏锋,马双成. 关于主成分分析在中药和天然药物分析研究中应用的探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(14): 3031-3035.

[13] 彭梅梅,郭爽,王璐,等. 经典名方黄连汤的物质基准量值传递分析 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 313-323.

[14] 谢彦,曾和平,李红,等. 色谱指纹图谱在中药质量控制中的应用研究 [J]. *现代食品与药品杂志*, 2007, 17(1): 6-10.

[15] 刘渊,陈正君,梁云,等. 中药制剂质量控制方法研究进展 [J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(5): 101-104.

[16] 郑振兴,胡瀚文,曾利,等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学计量学评价不同产地佛手药材质量 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 174-180.

[17] 林丽,李欢欢,谢辉,等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学计量学的旋覆花药材质量评价研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(6): 1751-1758.

[18] 施文婷,莫秋怡,彭帮贵,等. HPLC 指纹图谱结合化学计量学评价不同规格野菊花药材质量 [J]. *广东药科大学学报*, 2021, 37(4): 72-77.

[19] 朱环,谢湘湘,张崇生,等. 基于 HPLC 指纹图谱和化学计量学评价白及饮片质量 [J]. *温州医科大学学报*, 2021, 51(5): 389-393.

[20] 姚晓艳,刘文,金阳,等. 基于 HPLC 指纹图谱技术与化学计量法评价不同批次黄连的质量 [J]. *贵州科学*, 2019, 37(2): 6-10.

(收稿日期:2021-08-27 修回日期:2022-07-06)