

基于网络药理学及分子对接探究五味宽筋汤治疗类风湿性关节炎的作用机制



杨泾妮¹, 高一滢¹, 孙运祺², 褚晓瞳², 李斌^{1,2}, 黄山², 王嗣岑^{1,3}

1. 西藏大学医学院 (拉萨 850001)
2. 青岛科技大学化工学院 (山东青岛 266042)
3. 西安交通大学医学部药学院 (西安 710061)

【摘要】目的 基于网络药理学和分子对接探讨五味宽筋汤治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的潜在活性成分及作用机制。方法 利用 Herb、中国知网、PubChem 和 SwissTargetPrediction 数据库获得五味宽筋汤潜在活性成分及靶点, 通过 GeneCards 等数据库搜集 RA 的疾病靶点。利用 Venny 2.1.0 平台制作五味宽筋汤活性成分和 RA 的交集靶点 Venn 图, 利用 Cytoscape 3.10.0 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。通过 STRING 数据库构建蛋白质互作网络, 利用 DAVID 数据库进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析识别核心靶点及关键通路。通过分子对接验证五味宽筋汤主要活性成分与核心靶点的结合能力。结果 共筛选出 96 个五味宽筋汤活性成分、1 268 个 RA 相关靶点、198 个药物与疾病交集靶点。五味宽筋汤主要活性成分为紫丁香苷、没食子酸、木犀草素、山奈酚、柯里拉京和龙胆苦苷, 核心靶点包括 IL-6、GAPDH、SRC、EGFR、CASP3 和 MAPK3, 主要涉及 MAPK、PI3K-Akt、HIF-1 等信号通路。分子对接技术验证五味宽筋汤主要活性成分与 RA 核心靶点具有良好的结合能力。结论 五味宽筋汤治疗 RA 具有多成分、多靶点和多通路的特点, 可以通过多种途径协同缓解炎症反应。

【关键词】五味宽筋汤; 类风湿性关节炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

【中图分类号】R 259 **【文献标识码】**A

Exploring the mechanism of Wuwei Kuanjin Decoction in treating rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking

YANG Jingni¹, GAO Yiyi¹, SUN Yunqi², CHU Xiaotong², LI Bin^{1,2}, HUANG Shan², WANG Sicen^{1,3}

1. College of Medicine, Xizang University, Lhasa 850001, China
 2. School of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, Shandong Province, China
 3. School of Pharmacy, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China
- Corresponding author: WANG Sicen, Email: wangsc@mail.xjtu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the active components and mechanism of Wuwei Kuanjin Decoction in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) based on network pharmacology

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202512068

基金项目: 拉萨市科技计划项目 (LSKJ202542)

通信作者: 王嗣岑, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: wangsc@mail.xjtu.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

and molecular docking. **Methods** The potential active components of Wuwei Kuanjin Decoction and their targets were obtained from Herb, CNKI, PubChem and SwissTargetPrediction databases. The disease targets of RA were collected from databases such as GeneCards. A Venn diagram of the intersection targets between Wuwei Kuanjin Decoction active components and RA was generated using the Venny 2.1.0 platform. The "drug-component-target-disease" network was constructed using Cytoscape 3.10.0 software. The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed via the DAVID database to identify core targets and key pathways. Molecular docking was used to validate the interactions between active components and core targets. **Results** A total of 96 active components in Wuwei Kuanjin Decoction, 1 268 RA-related targets, and 198 intersection targets between the drug and disease were screened. The main active ingredients of Wuwei Kuanjin Decoction were syringin, gallic acid, luteolin, kaempferol, corilagin, and gentiopicoside. The core targets included IL-6, GAPDH, SRC, EGFR, CASP3 and MAPK3. Main pathways involved MAPK, PI3K-Akt, HIF-1 and other signaling pathways. Molecular docking verified that the main active components of Wuwei Kuanjin Decoction exhibited good binding affinity with core RA targets. **Conclusion** Wuwei Kuanjin Decoction treats RA through multiple components, targets, and pathways, and it synergistically alleviate inflammatory responses via various mechanisms.

【Keywords】 Wuwei Kuanjin Decoction; Rheumatoid arthritis; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫性疾病, 其病理特征表现为关节滑膜炎、关节及关节软骨破坏^[1]。目前RA的发病机制尚未完全明确, 但探究其潜在治疗靶点及关键信号通路, 已成为一个重要的切入点。研究表明, 炎症是RA发病的关键环节, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 (interferon-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interferon-6, IL-6)、白细胞介素-17 (interferon-17, IL-17) 等促炎细胞因子多以正反馈环路形式参与RA炎症持续发展的过程; CXC趋化因子配体8、CXC趋化因子配体12和CXC趋化因子配体13等趋化因子作为细胞因子, 则通过招募并引导白细胞在炎症组织中定向迁移参与炎症反应^[2-3]。此外, RA关节腔存在的低氧环境产生缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 α), 进而促进炎症因子分泌^[4-5]。这些细胞因子与转录因子间相互作用, 形成了一种复杂的调控网络, 共同驱动RA炎症病理进程。因此, 识别该网络中关键枢纽节点并以此为基础开发靶向治疗, 是未来研究的方向^[6]。

近年来, 网络药理学通过数据库构建“药物-靶点-疾病”之间的多层次生物网络, 打破了传统的“单一药物-单一靶点-单一疾病”的中药研究模式, 能够全面地了解药物成分及其作用和

治疗机制, 已成为解决中医药研究难题的有力工具^[7]。此外, 药物须以最佳结合亲和力与蛋白结合才能达到预期治疗效果^[8]。分子对接是一种通过计算机模拟预测小分子 (配体) 与生物大分子 (受体) 之间最佳结合方式及结合能力的计算技术, 能够更高效地优化配体, 这是药物发现的关键环节^[9-10]。五味宽筋汤首载于藏医药经典《四部医典》, 是治疗RA的基础方, 后被正式收载于《古代经典名方目录 (第二批) 》, 该方剂主要由宽筋藤、印度獐牙菜、诃子、毛诃子、余甘子五味药组成, 拥有悠久的临床应用历史^[11-12]。虽然五味宽筋汤经临床应用验证具有良好的抗RA效果^[13-14], 但对其药物活性成分、作用靶点及作用机制的系统研究仍较缺乏。本研究采用网络药理学并结合分子对接技术, 筛选五味宽筋汤治疗RA的潜在活性成分、核心靶点和相关通路, 以期五味宽筋汤的相关研究和临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 五味宽筋汤活性成分筛选及靶点预测

在Herb (<http://herb.ac.cn/>) 及中国知网中输入五味宽筋汤中的药材中文名称, 搜集所含化学成分的PubChem ID, 对主要成分进行初步筛选。利用PubChem数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载候选化合物的SDF格式文件, 以

“Probability > 0”为筛选条件在 Swiss Target Prediction 数据库 (<https://swisstargetprediction.ch/>) 进行靶点预测,去重后合并所有成分靶点,并经 UniProt 平台校正为标准基因名称。

1.2 类风湿性关节炎疾病靶点获取

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库中输入关键词“rheumatoid arthritis”进行检索,查询 RA 相关疾病靶点,再将两个数据库获取的疾病靶点合并去重,得到 RA 相关疾病靶点。

1.3 药物-疾病交集靶点获取

将五味宽筋汤活性成分靶点及 RA 疾病靶点复制粘贴到 Venny 2.1.0 在线平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),制作药物-疾病交集靶点 Venn 图,两者交集靶点即为五味宽筋汤治疗 RA 的潜在作用靶点。

1.4 药物-成分-靶点-疾病网络构建

将药物活性成分及交集靶点导入 Cytoscape 3.10.0 软件,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图,利用 Centiscape 2.2 插件勾选网络拓扑学参数,如度值 (Degree)、介数中心性 (Betweenness Centrality)、接近中心性 (Closeness Centrality),进行拓扑分析筛选后,根据 Degree 值降序排列选取 6 个化合物作为五味宽筋汤主要活性成分。

1.5 蛋白质互作网络构建

将 Venn 图中获得的交集靶点输入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),选择“Homo Sapiens”物种,初步构建蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络,再将其导入 Cytoscape 3.10.0 软件中进行可视化及拓扑分析,按照 Degree、Betweenness Centrality、Closeness Centrality 值排序筛选 6 个靶点,从而获得五味宽筋汤治疗 RA 的核心靶点。

1.6 基因本体论富集分析和京都基因与基因组百科全书通路分析

将核心靶点导入 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能注释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,种属设为“Homo”,以 $P < 0.05$ 作为筛选条件,将 P 值从小到大排序,选取 GO 功能注释中生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function,

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

MF) 各前 10 位条目和 KEGG 通路富集中前 20 条通路进行可视化分析。

1.7 分子对接

将上述筛选出的主要活性成分作为配体,核心靶点作为受体,以结合能最低的结合方式,通过 AutoDockVina 软件进行分子对接。利用 PyMOL 3.1.4 软件对每个主要活性成分对应结合最紧密构象进行可视化。

2 结果

2.1 五味宽筋汤活性成分及疾病靶点

从 Herb 和中国知网中检索相关活性成分,经筛选后共获得 96 个,其中宽筋藤 40 个、印度獐牙菜 27 个、诃子 14 个、余甘子 13 个、毛诃子 2 个。根据相关成分搜集靶点,并删除重复项,共获得 764 个活性成分靶点。合并 GeneCards 和 OMIM 数据库检索得到的疾病靶点,去除重复项,共获得 1 268 个疾病靶点。

2.2 五味宽筋汤与类风湿性关节炎交集靶点

将五味宽筋汤活性成分靶点和 RA 疾病靶点导入 Venny 2.1.0 在线平台,绘制交集基因 Venn 图,共获得 198 个交集靶点 (图 1)。

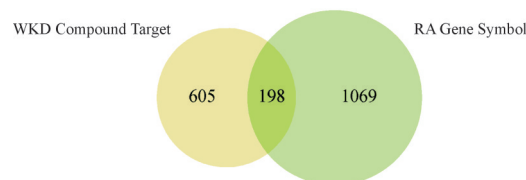


图 1 五味宽筋汤活性成分预测靶点与类风湿性关节炎靶点 Venn 图

Figure 1. Venn diagram of predicted targets of Wuwei Kuanjin Decoction and rheumatoid arthritis-related targets

注: WKD, Wuwei Kuanjin Decoction, 五味宽筋汤; RA, rheumatoid arthritis, 类风湿性关节炎。

2.3 药物-成分-靶点-疾病网络

根据五味宽筋汤中的 94 个活性成分及其活性成分靶点,以及五味宽筋汤活性成分靶点与疾病基因靶点获得的交集基因,制作 Network 和 Type 数据表,并将其导入 Cytoscape 3.10.0 软件,生成“药物-成分-靶点-疾病”网络图 (图 2)。同时,利用 Cytoscape 3.10.0 软件对五味宽筋汤的活性成分进行拓扑分析,按 Degree 值倒序排列筛选出 6 个主要活性成分,分别为紫丁香苷、没食子酸、木犀草素、山奈酚、柯里拉京、龙胆苦苷,见表 1。

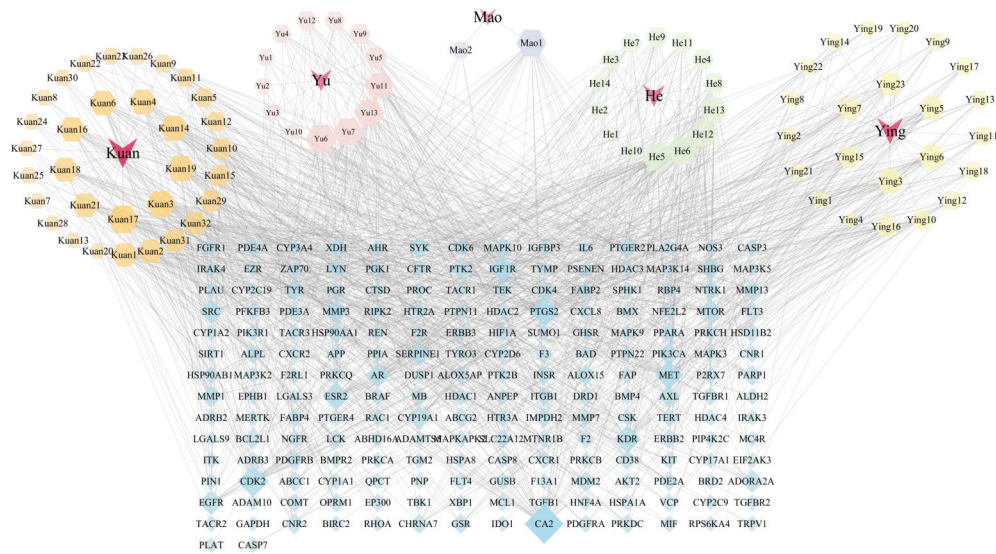


图2 五味宽筋汤药物-成分-靶点相互作用关系网络

Figure 2. Herb-ingredient-target interaction network of Wuwei Kuanjin Decoction

注：红色倒三角表示五味宽筋汤中的五味药，紫色六边形代表毛诃子活性成分，绿色六边形代表诃子活性成分，黄色六边形代表印度樟牙菜活性成分，橙色六边形代表宽筋藤活性成分，粉色六边形代表余甘子活性成分，蓝色菱形代表潜在交集靶点。

表1 五味宽筋汤的主要活性成分

Table 1. Principal active constituents of Wuwei Kuanjin Decoction

编号	英文名称	中文名称	Degree 值
Kuan17	Syringin	紫丁香苷	36
He6, Yu7, Ying24	Luteolin	木犀草素	35
He5, Yu6	Kaempferol	山奈酚	35
He2, Yu1, Mao1	Gallic acid	没食子酸	34
Yu13	Corilagin	柯里拉京	33
Ying3	Gentiopicroside	龙胆苦苷	32

2.4 五味宽筋汤活性成分治疗类风湿性关节炎核心靶点的蛋白质互作网络

在 STRING 在线平台中设置置信度 > 0.9，对五味宽筋汤活性成分靶点与 RA 疾病靶点的交集靶点构建蛋白相互作用关系图，并导出数据至 Cytoscape 3.10.0 软件。根据 Degree 值进行可视化分析，最终得到 PPI 网络分析图，筛选出 6 个核心靶点，分别为 IL6、GAPDH、SRC、EGFR、CASP3、MAPK3，见图 3、表 2。

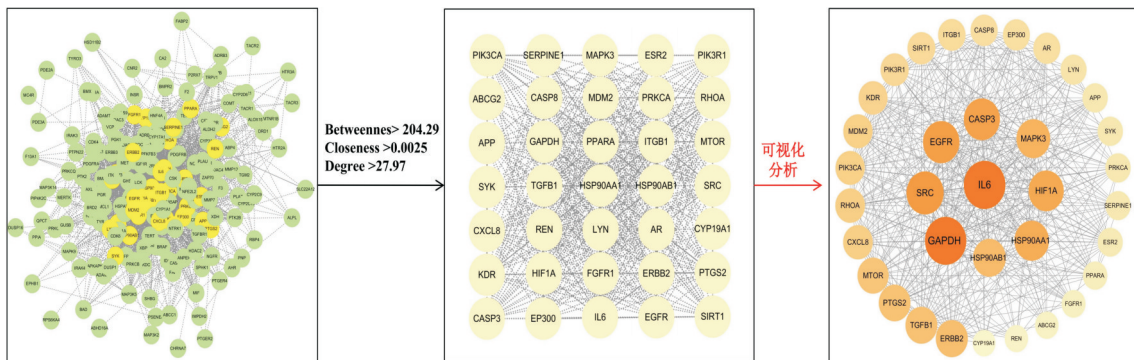


图3 五味宽筋汤治疗类风湿性关节炎潜在靶点、核心靶点和蛋白质互作网络分析

Figure 3. Analysis of the potential targets, key targets, and protein-protein interaction network of Wuwei Kuanjin Decoction in treating rheumatoid arthritis

2.5 基因本体论和京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

将五味宽筋汤治疗 RA 的核心靶点导入 DAVID 数据库，根据人类种属分别进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集分析分别得到 798 项 BP、231 项 MF、100 项 CC，并根据 P 值升序筛

选 10 个条目，见图 4。其中 BP 主要包括蛋白质修饰过程、细胞对生物碱的反应、动作电位的负调控、结缔组织替代物参与炎症反应和伤口愈合等；CC 主要包括囊泡、内质网腔、树突棘、内质网膜、丝氨酸蛋白酶抑制剂复合物等；MF 主要包括蛋白质赖氨酸去乙酰化酶活性、整合素结

合（能力）、雌激素 16- α -羟化酶活性、支架蛋白结合（能力）、胰岛素受体结合（能力）等。

通过 KEGG 通路富集分析获得 168 条信号通路，排名前 6 的通路分别为癌症通路（pathways in cancer）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT）信号通路、大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma viral oncogene homolog, Ras）信号通路、钙信号通路（calcium signaling pathway）、Ras 相关蛋白 1（ras-associated protein 1, Rap1）信号通路，见图 5。

表 2 核心靶点筛选结果

Table 2. Results of key targets screening

核心靶点	Degree 值	Betweenness unDir 值	Closeness unDir 值
IL6	133	5 043.389 030	0.003 831 418
GAPDH	132	3 516.711 576	0.003 787 879
SRC	109	3 515.696 240	0.003 496 503
EGFR	105	1 386.453 851	0.003 436 426
CASP3	103	1 216.045 001	0.003 401 361
MAPK3	98	1 370.800 842	0.003 267 974

注：unDir 是 Undirected 的缩写，表示边是没有方向的；Betweenness unDir 代表无向介数中心性，值越高表明该节点在连接不同模块中越关键；Closeness unDir 代表无向紧密中心性，值越高表明该节点在网络中的信息传递效率越快。

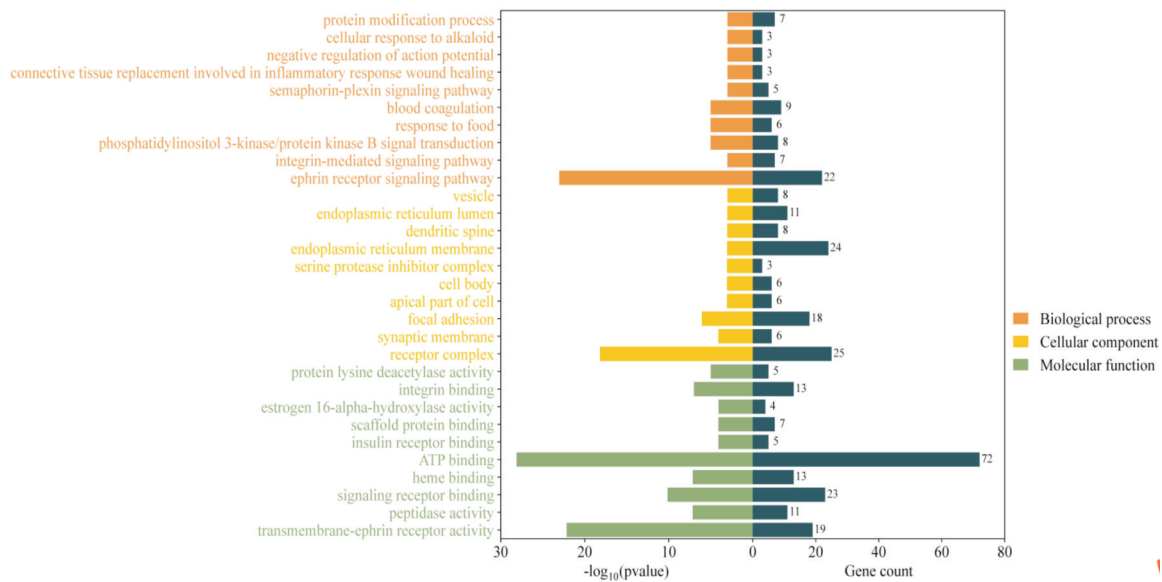


图 4 基因本体论功能富集分析结果

Figure 4. Results of Gene Ontology functional enrichment analysis

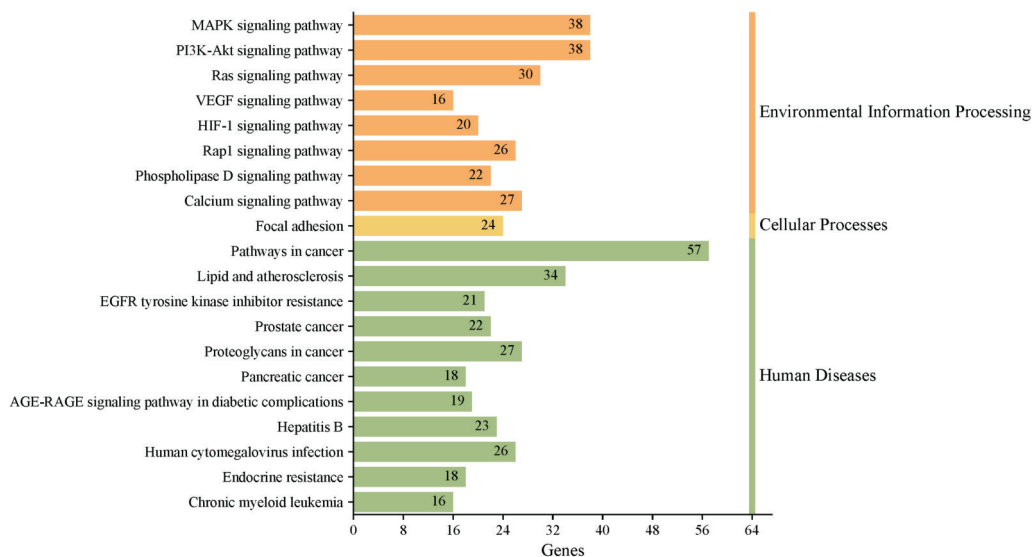


图 5 京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

Figure 5. Results of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis

2.6 五味宽筋汤活性成分与核心靶点蛋白的分子对接验证

将五味宽筋汤主要活性成分的3D结构和核心靶蛋白结构,依次导入CB-Dock2在线平台进行结合能计算,结果见图6。选取结合能力最好的结果并使用PyMOL软件进行分子对接可视化分析,见图7,得到的核心靶点和主要活性成分的结合残基名与氢键数目见表3。

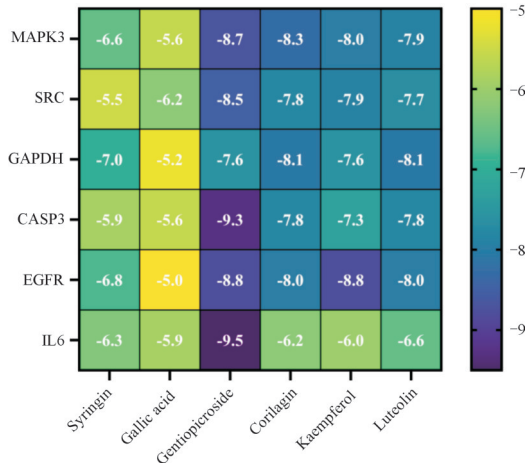


图6 五味宽筋汤中分子配体与蛋白受体的结合能热图
Figure 6. Heatmap of binding energy between molecular ligands and protein receptors in Wuwei Kuanjin Decoction

注:结合能越低,颜色越深,代表结合能力越好。

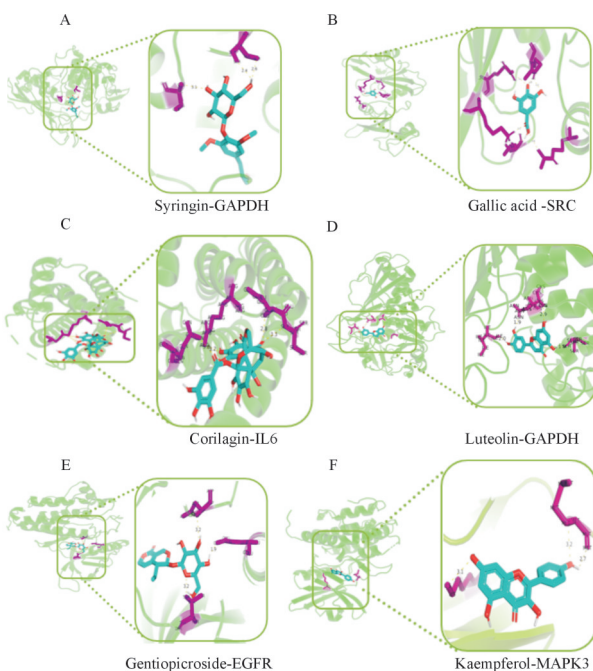


图7 分子对接可视化结果

Figure 7. Visualization of molecular docking results

注: A. 紫丁香苷-GAPDH; B. 没食子酸-SRC; C. 柯里拉京-IL6; D. 木犀草素-GAPDH; E. 龙胆苦苷-EGFR; F. 山奈酚-MARK3。

表3 五味宽筋汤主要活性成分与核心靶点分子对接结果
Table 3. Molecular docking results between the main active ingredients of Wuwei Kuanjin Decoction and key targets

主要活性成分	核心靶点	氢键数量	参与形成氢键的残基
紫丁香苷	GAPDH	3	CYS、SER (2)
没食子酸	SRC	6	ARG(4)、LYS、THR
木犀草素	GAPDH	3	CYS、SER
山奈酚	MARK3	3	LYS、MET(2)
柯里拉京	IL6	4	GLN、ARG、GLU、SER
龙胆苦苷	EGFR	3	ASP、GLU、THR

3 讨论

RA是以持续性炎症为主要病理特征的疾病,其特征为滑膜细胞层增生、血管增生和炎症细胞浸润,这使得滑膜转变成肉芽组织,侵入骨骼和软骨,导致关节软骨及骨破坏^[15-16]。RA的发病机制较为复杂,目前尚未完全阐明,因此针对RA炎症的机制研究成为治疗决策和预后判断的核心。

通过对“药物-成分-靶点-疾病”网络拓扑分析发现,五味宽筋汤中的相关成分,如紫丁香苷、没食子酸、木犀草素、山奈酚、柯里拉京、龙胆苦苷可以分别与多个RA疾病靶点相互作用,并通过不同信号通路干预RA的病理环节,说明这些成分可能是治疗RA的主要活性成分。宽筋藤中多种成分具有抗RA潜力,例如萜类和木脂素类化合物可通过调控PI3K-Akt信号通路发挥抗RA作用;木脂素类化合物紫丁香苷可通过阻断巨噬细胞和RA成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)之间的相互作用治疗风湿痹痛^[17-18]。印度獐牙菜的主要成分包括吡啶类、环烯醚萜类等,具有抗炎、镇痛等药理活性,其中龙胆苦苷可通过调节CD147/p38/NF- κ B通路抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)分泌,或通过抑制ROS-NF- κ B通路诱导的NLRP3炎性小体活化来治疗RA^[19-21]。诃子、毛诃子、余甘子的化学成分主要为鞣质类、酚酸类等,具有抗氧化、抗炎等药理活性,其中没食子酸可以降低MMP的过度表达,平衡炎症相关细胞因子,或调控p53和p-Akt等凋亡相关因子诱导FLS的凋亡^[22-23];柯里拉京可通过下调NF- κ B和MAPK信号通路,抑制FLS增殖、迁移和侵袭发挥药效^[24]。木犀草素是黄酮类化合物,具有良好的抗炎、抗菌、抗氧化作用,可以调节IAP 1

等抗凋亡蛋白表达, 以及促炎 (IL-6) 与抗炎因子 (IL-10) 的平衡^[25]。山奈酚同为黄酮类化合物, 可通过阻断 MAPK 通路磷酸化来抑制 IL-1 β 诱导的 RA-FLS 增殖^[26-27]。

根据 PPI 网络分析, 推测 IL-6、GAPDH、SRC、EGFR、CASP3、MAPK3 可能是五味宽筋汤干预 RA 的核心靶点。IL-6 作为核心炎症因子, 可激活包括 JAK-STAT、MAPK 和 PI3K-AKT 在内的多条下游信号通路, 协同促进滑膜炎与细胞异常存活^[28-29]。SRC 是一种非受体酪氨酸激酶, 能够磷酸化并激活 EGFR, 进而通过 Ras-MAPK、PI3K-Akt 等通路驱动细胞增殖^[30-32]。同时, EGFR 的信号也可能与 IL-6 等炎症因子形成正反馈循环, 加剧炎症反应^[33]。MAPK3 是多条上游信号 (如 IL-6 与 EGFR) 汇聚的一个关键节点, 该蛋白受 IL-6 或 EGFR 激活后, 经 MAPK 级联反应 (或 Ras-MAPK 通路) 转导信号, 随后入核调控相关基因表达, 从而参与滑膜增生进程^[34]。CASP3 是细胞凋亡的核心执行蛋白, 其活化受到严格调控, 上游信号 (如其他起始 caspase、线粒体凋亡途径) 的失衡使 CASP3 介导的凋亡程序无法启动, 导致滑膜细胞异常增殖。GAPDH 作为糖酵解关键酶, 在特定条件下也参与调控炎症基因转录和细胞凋亡^[35]。上述核心靶点在 MAPK 和 PI3K-Akt 信号通路中发挥重要作用, 通过直接信号转导与间接调控两种主要形式, 协同参与调控下游基因表达、细胞存活等进程, 同时 KEGG 通路富集分析结果也验证了这一点。从富集结果推测, MAPK、PI3K-Akt 和 HIF-1 信号通路可能是五味宽筋汤治疗 RA 的关键通路。MAPK 信号通路在炎症反应中由 p38、JNK 和 ERK 协同调控细胞的活化、增殖和凋亡, p38 通路是通过炎症刺激 (如 IL-1) 激活上游激酶 (TAK1) 后, 磷酸化激活 MKK3、MKK6, 进而对 p38 的苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸 (TGY) 磷酸化使其激活; ERK 通路主要是由上游信号 (如生长因子受体 EGF) 激活 RAS 蛋白, 通过 Ras-Raf-MEK-ERK 信号级联途径激活; JNK 通路可以通过 IL-1 和 EGF 激活上游靶点, 再通过 MKK4、MKK7 磷酸化 JNK 的苏氨酸-脯氨酸-酪氨酸 (TPY) 激活。PI3K-AKT 通路是通过上游炎症信号与受体 (如 TLR4) 结合后, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K), 促使生成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP₃) 第二信使, 进而

完全激活 AKT 激酶。活化的 AKT 主要通过磷酸化并激活 NF- κ B 通路作为其核心炎症输出, 还协同调控 mTOR 等多个下游靶点, 从基因转录、细胞代谢等多个层面调控炎症反应。HIF-1 通路在炎症中会由炎症信号 (如 IL-6) 以及炎症局部生成的缺氧微环境共同激活, 尤其是其亚基 HIF-1 α 和 HIF-2 α 上调 VEGF 等基因的表达, 形成血管翳。其中 HIF-1 α 进入细胞核后能放大炎症反应, 不仅通过促进 TNF- α 、IL-1 β 等促炎细胞因子及趋化因子等的产生激活其他信号通路 (如 NF- κ B 和 PI3K-AKT 等), 还通过糖酵解途径影响细胞代谢加剧关节炎。此外, MAPK、PI3K-Akt 和 HIF-1 信号通路在 RA 中并非孤立运作, 而是构成了一个密集连接的信号网络, 形成正反馈循环, 不断放大炎症信号^[36]。

本研究基于网络药理学与分子对接方法, 揭示了五味宽筋汤通过紫丁香苷、没食子酸、木犀草素、山奈酚、柯里拉京、龙胆苦苷等主要活性成分, 可作用于 IL-6、GAPDH、SRC、EGFR、CASP3、MAPK3 等核心靶点, 并可能通过 MAPK、HIF-1 与 PI3K/AKT 信号通路以多靶点、多通路的方式协同发挥抗炎抗 RA 作用。分子对接结果进一步支持了上述活性成分与核心靶蛋白之间稳定的结合能力。由于网络药理学和分子对接主要为预测性研究, 其研究结果仍有待体内外实验加以验证。

参考文献

- 1 巩勋, 马协丽, 姜泉. 中医药治疗类风湿关节炎临床研究热点述评[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(6): 953-958. [Gong X, Ma XL, Jiang Q. Hotspot review of clinical research on traditional Chinese medicine treatment for rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2024, 30(6): 953-958]. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2024.06.006.
- 2 Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, et al. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets[J]. BMC Rheumatol, 2017, 1: 3. DOI: 10.1186/s41927-017-0001-8.
- 3 Sánchez-Zuno GA, Bucala R, Hernández-Bello J, et al. Distinctive macrophage migration inhibitory factor receptor patterns and soluble biomarkers in rheumatoid arthritis: unveiling key associations with disease activity[J]. J Interferon & Cytokine Res, 2025, 45(3): 99-106. DOI: 10.1089/jir.2024.0184.
- 4 蒋雨晴, 赵小艳, 张鑫, 等. HIF-1 在 RA 发病机制中的作用[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(17): 45-49. [Jiang YQ, Zhao XY, Zhang X, et al. Research progress on hypoxia-inducible factor-1

- in pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Traditional Chinese Medicine Rehabilitation*, 2022, 13(17): 45–49. DOI: [10.19787/j.issn.1008-1879.2022.17.011](https://doi.org/10.19787/j.issn.1008-1879.2022.17.011).
- 5 Saquib M, Agnihotri P, Sarkar A, et al. Functional significance of miR-4693-5p in targeting HIF1 α and its link to rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. *Non-coding RNA*, 2024, 10(2): 22. DOI: [10.3390/ncrna10020022](https://doi.org/10.3390/ncrna10020022).
 - 6 姜平, 常岑, 许林帅, 等. 类风湿关节炎治疗的进展与挑战[J]. *中国药学杂志*, 2024, 59(3): 200–209. [Jiang P, Chang C, Xu LS, et al. Progress and challenges in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2024, 59(3): 200–209.] DOI: [10.11669/cpj.2024.03.002](https://doi.org/10.11669/cpj.2024.03.002).
 - 7 Liu QY, Zhang DF, Wang BY, et al. Network pharmacology: advancing the application of large language models in traditional Chinese medicine research[J]. *Sci Tradit Chin Med*, 2025, 3(2): 113–123. DOI: [10.1097/ST9.0000000000000073](https://doi.org/10.1097/ST9.0000000000000073).
 - 8 Siddiqui S, Ameen F, ur Rehman S, et al. Studying the interaction of drug/ligand with serum albumin[J]. *J Mol Liq*, 2021, 336: 116200. DOI: [10.1016/j.molliq.2021.116200](https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116200).
 - 9 Paggi JM, Pandit A, Dror RO. The art and science of molecular docking[J]. *Annu Rev Biochem*, 2024, 93(1): 389–410. DOI: [10.1146/annurev-biochem-030222-120000](https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000).
 - 10 丁金峰, 孙雪, 胡波, 等. 基于人工智能的天然产物高效发现研究进展[J]. *中国海洋药物*, 2025, 44(3): 87–98. [Ding JF, Sun X, Hu B, et al. Advances in artificial intelligence-based research for efficient discovery of natural products[J]. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2025, 44(3): 87–98.] DOI: [10.13400/j.cnki.cjmd.2025.03.003](https://doi.org/10.13400/j.cnki.cjmd.2025.03.003).
 - 11 尕藏多吉, 泽让娜科. 藏医对疑难杂症“真布病”的临床诊疗探析[J]. *中国民族医药杂志*, 2023, 29(8): 31–33. [Ga ZDJ, Ze RNK. Clinical diagnosis and treatment analysis of the difficult and complicated disease "Drumo" in Tibetan medicine[J]. *Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities*, 2023, 29(8): 31–33.] DOI: [10.16041/j.cnki.cn15-1175.2023.08.035](https://doi.org/10.16041/j.cnki.cn15-1175.2023.08.035).
 - 12 娘毛才. 藏药旺叉尼尔阿治疗“真布病”的临床疗效观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2017, 23(6): 14. [Niang MC. Clinical observation on the therapeutic effect of Tibetan medicine Wangcha Henier'a in treating "Drumo" disease[J]. *Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities*, 2017, 23(6): 14.] DOI: [10.16041/j.cnki.cn15-1175.2017.06.009](https://doi.org/10.16041/j.cnki.cn15-1175.2017.06.009).
 - 13 林扎西卓玛. 藏药浴综合治疗类风湿性关节炎 146 例临床体会[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(12): 14–15. [Lin ZXZM. Clinical experience of Tibetan medicinal bath comprehensive treatment for 146 cases of rheumatoid arthritis[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2016, 12(12): 14–15.] DOI: [10.11954/ytctyy.201612007](https://doi.org/10.11954/ytctyy.201612007).
 - 14 切吉卓玛, 格知加. 藏药五味宽筋藤汤散联合藏药消痹膏治疗真布病疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2021, 17(12): 23–25. [Qie JZM, Ge ZJ. Clinical observation on the treatment of Drumo disease with Tibetan medicine Wuwei Kuanjinteng Decoction Powder combined with Tibetan medicine Xiaobi Ointment[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2021, 17(12): 23–25.] DOI: [10.11954/ytctyy.202112006](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202112006).
 - 15 Díaz-González F, Hernández-Hernández MV. Artritis reumatoide[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 161(12): 533–542. DOI: [10.1016/j.medcli.2023.07.014](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.07.014).
 - 16 Singh VK, Thakur DC, Rajak N, et al. Immunomodulatory potential of bioactive glycoside syringin: a network pharmacology and molecular modeling approach[J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(8): 3906–3919. DOI: [10.1080/07391102.2023.2216299](https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2216299).
 - 17 刘晓芳, 史俊豪, 古宝浚, 等. 宽筋藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7): 156–165. [Liu XF, Shi JH, Gu BJ, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects of *Tinospora sinensis* and predictive analysis of its quality markers[J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 41(7): 156–165.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2023.07.032](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.07.032).
 - 18 Cong S, Wang N, Pei H, et al. Syringin inhibits the crosstalk between macrophages and fibroblast-like synoviocytes to treat rheumatoid arthritis via PDE4[J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156401. DOI: [10.1016/j.phymed.2025.156401](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156401).
 - 19 董惠敏, 许如玲, 陈晓青, 等. 印度獐牙菜中(口山)酮类成分的UPLC-ESI-Q-TOF-MS分析[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(5): 744–749. [Dong HM, Xu RL, Chen XQ, et al. UPLC-ESI-Q-TOF-MS analysis of xanthenes in *Swertia chirayita*[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 37(5): 744–749.] DOI: [10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0744](https://doi.org/10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0744).
 - 20 Jia N, Ma H, Zhang T, et al. Gentiopicroside attenuates collagen-induced arthritis in mice via modulating the CD147/p38/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108854. DOI: [10.1016/j.intimp.2022.108854](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108854).
 - 21 Wang M, Li H, Wang Y, et al. Anti-rheumatic properties of gentiopicroside are associated with suppression of ROS-NF- κ B-NLRP3 axis in fibroblast-like synoviocytes and NF- κ B pathway in adjuvant-induced arthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 515. DOI: [10.3389/fphar.2020.00515](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00515).
 - 22 王文军, 丁一, 窦芳, 等. 藏药三果汤散化学成分、质量控制及药理作用研究概况[J]. *中国药房*, 2019, 30(4): 556–559. [Wang WJ, Ding Y, Dou F, et al. Research overview on chemical constituents, quality control and pharmacological effects of Tibetan medicine Triphala Decoction Powder[J]. *China Pharmacy*, 2019, 30(4): 556–559.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.25](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.25).
 - 23 Liu S, Li J, Feng L. Gallic acid regulates immune response in a mouse model of rheumatoid arthritis[J]. *Immun Inflamm and Dis*, 2023, 11(2): e782. DOI: [10.1002/iid3.782](https://doi.org/10.1002/iid3.782).
 - 24 Shen Y, Teng L, Qu Y, et al. Anti-proliferation and anti-inflammation effects of corilagin in rheumatoid arthritis by downregulating NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. *J of Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114791. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114791](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114791).
 - 25 Zewail M, Gaafar PME, Abbas H, et al. Innovative rheumatoid arthritis management using injection replacement approach via dual therapeutic effects of hyalurosomes-encapsulated luteolin and dexamethasone[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 249: 114497. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2025.114497](https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114497).
 - 26 Li N, Yi YK, Zhao J, et al. Kaempferol improved rheumatoid arthritis by regulating the immune imbalance of Treg/Th17[J].

- Curr Med Sci, 2024, 44(6): 1259–1269. DOI: [10.1007/s11596-024-2925-8](https://doi.org/10.1007/s11596-024-2925-8).
- 27 Pan D, Li N, Liu Y, et al. Kaempferol inhibits the migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55: 174–182. DOI: [10.1016/j.intimp.2017.12.011](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.011).
- 28 Schumertl T, Lokau J, Garbers C. IL-6 signaling in IMMUNOPATHOLOGY: from basic biology to selective therapeutic intervention[J]. Immunotargets Ther, 2025, 14: 681–695. DOI: [10.2147/itt.s485684](https://doi.org/10.2147/itt.s485684).
- 29 Jain A, Bishnoi M, Prajapati KS, et al. Targeting rheumatoid arthritis: a molecular perspective on biologic therapies and clinical progress[J]. J Biol Eng, 2025, 19(1): 67. DOI: [10.1186/s13036-025-00534-8](https://doi.org/10.1186/s13036-025-00534-8).
- 30 Huang CC, Tseng TT, Liu SC, et al. SIP increases VEGF production in osteoblasts and facilitates endothelial progenitor cell angiogenesis by inhibiting miR-16-5p expression via the c-Src/FAK signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2021, 10(8): 2168. DOI: [10.3390/cells10082168](https://doi.org/10.3390/cells10082168).
- 31 Yuan FL, Li X, Lu WG, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a therapeutic target in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2013, 32(3): 289–292. DOI: [10.1007/s10067-012-2119-9](https://doi.org/10.1007/s10067-012-2119-9).
- 32 黄凤玉, 郭婉怡, 陈沛萍, 等. 基于Src/PI3K/Akt信号通路研究草乌甲素抑制类风湿关节炎骨破坏的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1438–1445. [Huang FY, Guo WY, Chen PP, et al. Mechanism of bulleyaconitine A in inhibiting bone destruction of rheumatoid arthritis via Src/PI3K/Akt signaling pathway[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(6): 1438–1445.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20231205.403](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20231205.403).
- 33 Jayaswamy PK, Haridas V, Vijaykrishnaraj M, et al. Pro-inflammatory regulation of EGFR–Annexin A2 synergy by sodium butyrate: an upstream target to reduce articular inflammation and cartilage destruction in rheumatoid arthritis[J]. Cytokine, 2025, 194: 157008. DOI: [10.1016/j.cyto.2025.157008](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2025.157008).
- 34 Xie J, Sun S, Li Q, et al. MAPK/ERK signaling pathway in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic potential[J]. PeerJ, 2025, 13: e19708. DOI: [10.7717/peerj.19708](https://doi.org/10.7717/peerj.19708).
- 35 Zhang Q, Liu J, Zhang MM, et al. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular-mechanism for herbal medicine along with its active components in treating rheumatoid arthritis[J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 795. DOI: [10.3390/biom9120795](https://doi.org/10.3390/biom9120795).
- 36 Zhang Y, Jin H, Jia W, et al. Ermiao San attenuating rheumatoid arthritis via PI3K/AKT/mTOR signaling activate HIF-1 α induced glycolysis[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 345: 119615. DOI: [10.1016/j.jep.2025.119615](https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119615).

收稿日期: 2025 年 12 月 25 日 修回日期: 2026 年 04 月 27 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 杨涇妮, 高一滢, 孙运祺, 等. 基于网络药理学及分子对接探究五味宽筋汤治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(5): 339–347. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202512068](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202512068).

Yang JN, Gao YY, Sun YQ, et al. Exploring the mechanism of Wuwei Kuanjin Decoction in treating rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(5): 339–347. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202512068](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202512068).