

基于转录组的抗痛风药物的筛选和初步验证



邹 茜^{1, 2}, 张 鹏³, 陈秋铃^{1, 2}, 林思琦^{1, 2}, 闫 雪^{1, 2}, 陈彭龙^{1, 2}

1. 广州中医药大学第一附属医院药学部 (广州 510422)

2. 广东省中医临床研究院 (广州 510422)

3. 九江学院临床医学院/附属医院药学部 (江西九江 332000)

【摘要】目的 基于转录组学筛选新的抗痛风药物并进行初步验证。**方法** 从基因表达综合数据库获取痛风转录组数据, 以 $|\log FC| > 1$ 和 $P < 0.05$ 为截断值进行差异基因筛选, 差异表达基因进行 KEGG 富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 分析, 通过关联图谱 (CMap) 预测痛风候选药物, 分子对接评估结合活性, 预测化合物的“吸收、分布、代谢和排泄”和毒性特性。体外建立尿酸性人肾皮质近曲小管上皮 (HK-2) 细胞损伤模型, 检测 PD-98059 对 HK-2 细胞白细胞介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达的影响。**结果** GSE214587 痛风数据集中共筛选获得 373 个差异表达基因, 其中包括 228 个上调基因和 145 个下调基因, 这些基因主要富集分析于 TNF、核因子 κB 、C 型凝集素受体和丝裂原活化蛋白激酶等信号通路。PPI 网络分析显示 C-C 基序趋化因子配体 2、集落刺激因子 2、TNF、丝裂原活化蛋白激酶 1、前列腺素内过氧化物合酶 2、细胞因子信号抑制因子 3、分化簇 (CD) 86、CD40、C-X-C 基序趋化因子配体 (CXCL) 1、血管内皮生长因子 A、CD14、CD274、B 细胞淋巴瘤-2 基因、CXCL2、类固醇受体辅激活因子和 IL-1 受体拮抗剂为痛风发病的核心基因。通过 CMap 平台预测发现丝裂原活化蛋白激酶 (MEK) 抑制剂可用于痛风的治疗, 预测的 6 个 MEK 抑制剂均有良好的成药性和安全性, 且与 MEK 蛋白结合具有较高的结合能。细胞实验发现 PD-98059 可以逆转尿酸诱导的 TNF- α 和 IL-6 表达上调。**结论** 转录组学结合 CMap 的药物发现方法可为抗痛风药物的研发提供一种新思路。

【关键词】 痛风; 关联性图谱; 转录组; 尿酸; 丝裂原活化蛋白激酶

【中图分类号】 R979.9

【文献标识码】 A

Screening and preliminary validation of anti-gout drugs based on transcriptomics

ZOU Qian^{1, 2}, ZHANG Peng³, CHEN Qiuling^{1, 2}, LIN Siqi^{1, 2}, YAN Xue^{1, 2}, CHEN Penglong^{1, 2}

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510422, China

2. Guangdong Clinical Resarch Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510422, China

3. Clinical Medical College/Pharmacy Department of Jiujiang University Affiliated Hospital, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: CHEN Penglong, Email: 453305090@qq.com

【Abstract】Objective To explore new anti-gout drugs based on transcriptomics and conduct preliminary validation. **Methods** Gout transcriptome data were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, and differentially expressed genes (DEGs) were screened using thresholds of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202501056

基金项目: 广东省中医药局科研项目 (20241106); 江西省教育厅科研项目 (GJJ2401822); 江西省卫生健康委科技计划项目 (202510819)

通信作者: 陈彭龙, Email: 453305090@qq.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

$|\log FC| > 1$ and $P < 0.05$. KEGG pathway enrichment analysis and protein-protein interaction (PPI) network analysis were performed on the DEGs. Candidate gout drugs were predicted via connectivity map (CMap), with molecular docking assessing binding affinity, and the compounds' absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity properties were evaluated. An *in vitro* model of uric acid-induced injury in human renal proximal tubular epithelial (HK-2) cells was established to examine the effects of PD-98059 on interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) expression in HK-2 cells. **Results** A total of 373 DEGs were identified in the GSE214587 gout dataset, including 228 upregulated and 145 downregulated genes, primarily enriched in signaling pathways such as TNF signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway, and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. PPI network analysis revealed C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2), colony stimulating factor 2 (CSF2), TNF, mitogen-activated protein kinase kinase 1 (MAP2K1), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3), cluster of differentiation (CD) 86, CD40, C-X-C motif chemokine ligand (CXCL) 1, vascular endothelial growth factor A (VEGFA), CD14, CD274, B-cell lymphoma-2 gene (Bcl-2), CXCL2, steroid receptor coactivator (SRC), and IL-1 receptor antagonist as core genes involved in gout pathogenesis. CMap platform predictions identified mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) inhibitors as potential gout treatments, with six predicted MEK inhibitors demonstrating good druggability and safety, as well as strong binding affinity to MEK proteins. Cell validation experiments indicated that PD-98059 can reverse uric acid-induced upregulation of TNF- α and IL-6 expression. **Conclusion** The integration of transcriptomics and CMap drug discovery provides a novel approach for the development of anti-gout medications.

【Keywords】 Gout; Connectivity map; Transcriptome; Uric acid; Mitogen-activated protein kinase

痛风是一种常见的由尿酸代谢失衡引起的疾病。单钠尿酸盐晶体在关节和软组织中慢性及（或）周期性的沉积，刺激局部组织释放大炎症介质，进而引起痛风性关节炎^[1]。流行病学调查显示，痛风在2017年的发病率为5.5%，由于当前饮食结构和生活习惯的改变，痛风在全球的发病率呈上升趋势^[2]。目前针对痛风的发病机制主要分为3类治疗药物：抑制尿酸合成的药物、促进尿酸排泄药物和抗炎镇痛药物^[3]。这3类药物长期使用，均会产生较为明显的不良反应，限制了临床使用，因此仍有必要寻找新的痛风治疗药物^[4]。

关联性图谱（connectivity map, CMap），存储了超过19 000种化学干扰剂处理过的培养细胞的基因表达数据^[5]。研究人员可以在生物学或病理学状态下上调和下调基因列表的基因表达特征来比对CMap，具有正向分数的药物可能会产生与感兴趣状态（查询状态）相似的基因表达结果，而具有负向分数的药物会产生与查询相反的基因表达模式^[6]。因此，CMap可用于预测逆转病理学状态的候选化学物质。近年来，越来越多的研究使用CMap来发现针对各种疾病的具有潜力的小分子。如：Lee等^[7]通过CMap比对发现齐

墩果酸化学伴侣和瘦素增敏剂能显著改善肥胖。Uva等^[8]使用CMap分析了神经母细胞瘤缺氧和常氧下的基因表达特征，确定了磷脂酰肌醇3激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶B（Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路抑制剂可作为治疗缺氧肿瘤和预后不良的神经母细胞瘤患者的新型候选化合物。

因此，本研究通过从基因表达综合数据库（Gene Expression Omnibus, GEO）中获得痛风转录组数据，分析获得痛风的基因表达特征，以此通过CMap预测具有抗痛风治疗效果的药物，并采用细胞模型初步验证药物的治疗效果，通过本研究为痛风治疗药物的发现提供一种新思路。

1 资料与方法

1.1 痛风差异表达基因分析

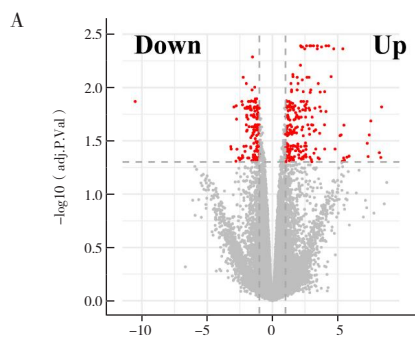
从美国生物技术信息中心GEO（National Center for Biotechnology Information-GEO, NCBI-GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>）中检索痛风相关数据集^[9]，选取GSE214587数据集进行下载，该数据集的平台为GPL24247 Illumina NovaSeq 6000。使用R语言的AnnoProbe包对基因ID进

行标准化转换。同时,对基因名称进行了功能注释。对表达矩阵进行 $\log_2$ 转换以标准化基因表达值,确保数据符合正态分布,采用 Limma 包的 removeBatchEffect 函数校正潜在批次效应,以减少技术变异对结果的影响。使用 Limma R 包对两组样本进行差异表达分析,并采用 FDR (False Discovery Rate) 方法对原始 P 值进行多重检验校正,最终筛选标准为: $|\log_2 \text{FC}| > 1$ 且 $\text{adj.}P\text{-Val} < 0.05$ ^[10], MetaScape (<https://metascape.org/gp/index.html>) 平台对差异表达基因进行 KEGG 富集分析^[11]。

为了评估差异表达基因之间的相互作用,采用 STRING (<https://cn.string-db.org/>) (选择物种: 物种: Homo sapiens; 置信度: 0.4) 和 Cytoscape 网络分析软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction networks, PPI) 网络,采用 Network Analyzer 工具来计算节点 (基因) 之间的关联程度 (度值),找到位于网络中心的 HUB 基因,并绘制网络交互图^[12]。

1.2 预测痛风治疗药物的预测和分析

差异表达基因 (Differentially Expressed Genes, DEGs) 分为上调基因和下调基因, CMap (<https://clue.io/about>) 平台预测痛风治疗药物,平台参数: Gene expression (L10000), Touchstone, Individual query, 1.0。预测化合物中,负分越大表明化合物是痛风治疗药物的可能性更大。PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 平台获得化合物的蛋白结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) 结构文件, PDB 平台 (<https://www.rcsb.org/>) 获得蛋白的 SDF 文件, Discovery Studio 2019 进行 LibDock 和 CDOCKER 分子对接,分析化合物和受体之间的相互作用^[13]。



获得化合物的 Smile 结构式, SwissADME 平台 (<http://www.swissadme.ch/>) 预测化合物的“吸收、分布、代谢和排泄”特征^[14], ProTox-II 平台 (https://tox-new.charite.de/protox_II/) 预测化合物的毒性^[15]。

1.3 PD-98059对尿酸性HK-2细胞模型的保护作用

人肾皮质近曲小管上皮 (HK-2) 细胞 (中国医学科学院基础医学研究所细胞资源中心) 采用 DMEM/F-12 培养基, 于 37℃、5% CO₂ 培养箱中传代培养。PD-98059 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: P276564) 和尿酸 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: U105582) 采用 DMEM/F-12 培养基配制成不同浓度上述含药培养基, 与 HK-2 细胞孵育 48 h 后, 采用 MTT 法测定 PD-98059 和尿酸对生长的影响。选取对数生长期 HK-2 细胞, 将培养基置换为含有 0.5 mmol/L 尿酸的 DMEM/F-12 培养基 (模型组)^[16], 药物处理组在加入尿酸诱导的同时, 加入对应浓度 PD-98059, 孵育 48 h, 取培养上清液, 采用 Elisa 法测定上清液中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) (南京建成生物工程研究所, 批号: H052-1-2) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-6 (南京建成生物工程研究所, 批号: H007-1-1) 浓度^[17]。

2 结果

2.1 差异基因分析

从 GEO 数据库下载 GSE214587 数据集, 数据集中包含 18 个转录组样本, 其中包含 3 个正常细胞和 3 个单钠尿酸诱导的细胞转录组数据, 通过筛选获得 373 个 DEGs, 其中包括 228 个上调基因和 145 个下调基因, 见图 1。

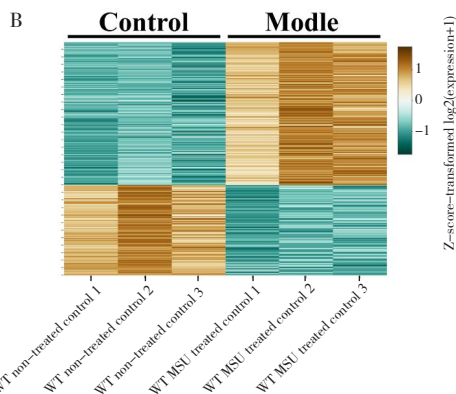


图1 痛风差异基因的火山图 (A) 和热图 (B)

Figure 1. Volcano map (A) and heat map (B) of differential gout genes

进一步对这些 DEGs 进行 KEGG 富集分析, 结果显示 DEGs 主要富集于 TNF、核因子 κ B、C 型凝集素受体和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路 (图 2)。

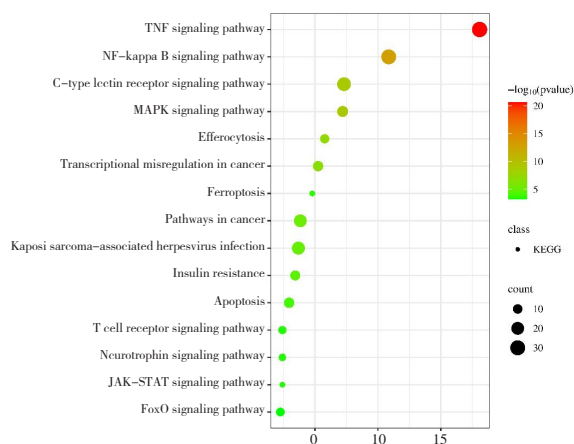


图2 痛风差异基因的KEGG富集分析

Figure 2. Analysis of KEGG enrichment of differential gout genes

应用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建了 DEGs 的 PPI 网络, 该网络由 168 个节点和 847 条边组成 (图 3), 通过 cytoHubba 的计算, 痛风差异表达核心基因按度值从高到低依次为 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、集落刺激因子 2 (colony stimulating

factor 2, CSF2)、TNF、MAPK 激酶 1 (MAPK kinase 1, MEK1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、细胞因子信号抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、分化簇 (cluster of differentiation, CD) 86、CD40、C-X-C 基序趋化因子配体 (C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 1、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、CD14、CD274、B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B cell lymphoma-2 gene, Bcl-2)、CXCL2、类固醇受体辅激活因子 (steroid receptor coactivator, SRC) 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonist, IL1RN) 等 (图 4)。上述 16 个基因均为上调基因。

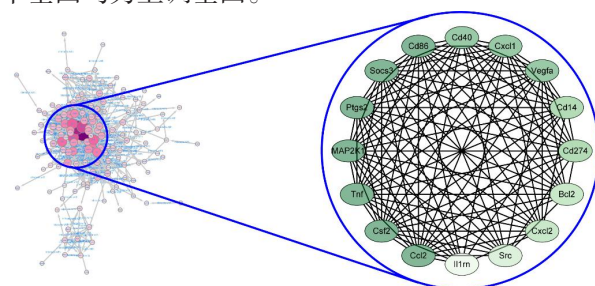


图3 痛风差异基因的PPI网络

Figure 3. PPI network of differential gout genes

注: 以度值最高的16个基因作为核心基因。

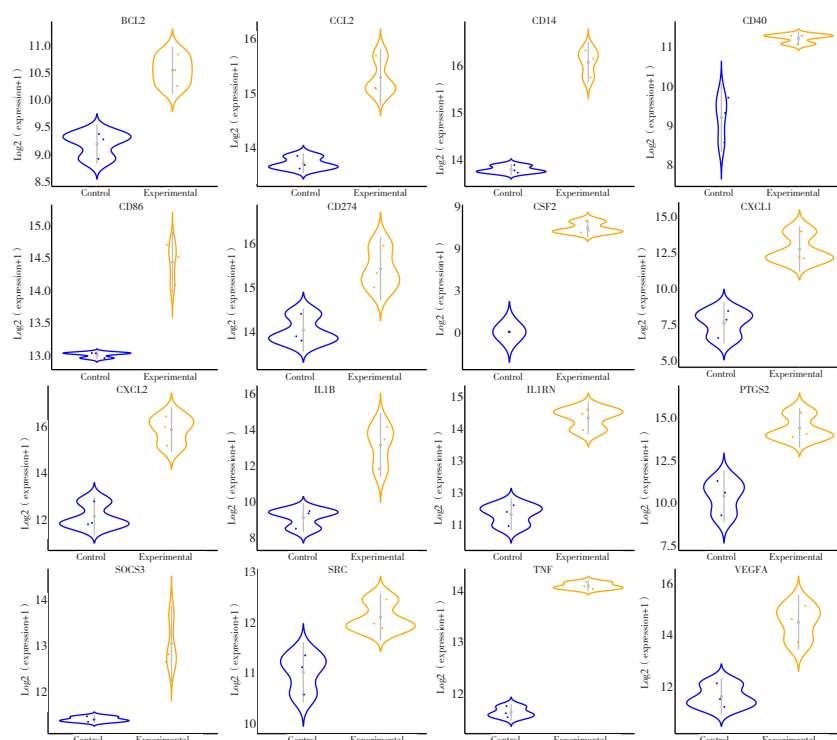


图4 痛风PPI网络中核心基因表达水平差异

Figure 4. Differences in core gene expression levels in gout PPI network

2.2 预测痛风治疗药物的预测

DEGs 分为上调基因和下调基因，输入 CMap 平台预测获得抗痛风药物，预测分数前 20 的药物中包含 6 个 MEK 抑制剂、3 个 SRC 抑制剂、2 个快速加速纤维肉瘤（rapidly accelerated fibrosarcoma, RAF）抑制剂和 2 个 PI3K 抑制剂。MEK 抑制剂分别为 Selumetinib、PD-0325901、U-0126、PD-98059、AS-703026 和 MEK1-2-inhibitor（表 1）。

表1 CMap预测痛风治疗药物

Table 1. CMap predicts gout treatment drugs

预测分数	名称	描述	PUBCHEM ID
-99.61	VER-155008	HSP抑制剂	25195348
-99.22	selumetinib	MEK抑制剂	10127622
-99.22	Tivozanib	VEGFR抑制剂	9911830
-99.12	PD-0325901	MEK抑制剂	9826528
-99.01	U-0126	MEK抑制剂	3006531
-98.72	fostamatinib	SYK抑制剂	11671467
-98.45	AZ-628	RAF抑制剂	11676786
-98.27	AS-605240	PI3K抑制剂	5289247
-98.27	PD-98059	MEK抑制剂	4713
-98.22	PP-30	RAF抑制剂	274191467
-97.85	AS-703026	MEK抑制剂	44187362
-97.82	chromomycin-a3	DNA 结合剂	656673
-97.8	PP-2	SRC抑制剂	4878
-97.53	Saracatinib	SRC抑制剂	10302451
-97.5	PIK-90	PI3K抑制剂	135398491
-97.25	TWS-119	糖原合酶激酶抑制剂	9549289
-96.72	PP-1	SRC抑制剂	1400
-96.51	TG-101348	FLT3抑制剂	16722836
-96.43	BMS-536924	IGF-1抑制剂	135440466
-96.22	MEK1-2-inhibitor	MEK抑制剂	54483521

MEK 蛋白由 MEK1 基因编码，且 MEK1 基因为痛风 PPI 网络中的核心基因，因此选择 MEK 蛋白作为受体，6 个 MEK 抑制剂作为配体进行分子对接，结果显示 U-0126 LibDock 分为 76.498 6，其余 5 个小分子与 MEK 蛋白的对接分数均 > 90，LibDock 分 ≥ 90 则表明配体与受体具有较强的亲和力，进一步分析显示 MEK 蛋白与 6 个 MEK 抑制剂均可产生较多的氢键、碳氢键、常规氢键和范德华力等（图 5）。

类药五原则中表明具有较好成药性的药物应该符合以下特征：分子量 < 500；氢键供体的数量 ≤ 5 个；氢键受体的数量 ≤ 10 个；脂水分配系数的对数值（logP）≤ 5；旋转键的数量 ≤ 10 个。对 6 个 MEK 抑制剂进行成药性分析，结果显示 6 个化合物均未违反类药五原则，具有良好的成药性。此外，对化合物的药物口服毒性预测，结果显示 6 个化合物的半数致死量均 > 800 mg/kg，表明具有良好的安全性（表 2）。

2.3 PD-98059对尿酸性HK-2细胞模型的保护作用

MTT 实验显示，0.5 mmol/L 以下浓度尿酸和 20 μmol/L PD-98059 不影响 HK-2 细胞的生长，因此后续实验选取 0.5 mmol/L 尿酸构建 HK-2 细胞模型。不同药物处理后，模型组 IL-6 和 TNF-α 显著高于空白对照组（ $P < 0.05$ ），10 μmol/L 和 20 μmol/L PD-98059 组 IL-6 显著低于模型组（ $P < 0.05$ ），5、10、20 μmol/L PD-98059 组 TNF-α 显著低于模型组（ $P < 0.05$ ），PD-98059 可抑制尿酸诱导 HK-2 细胞的炎症反应。具体见图 6。

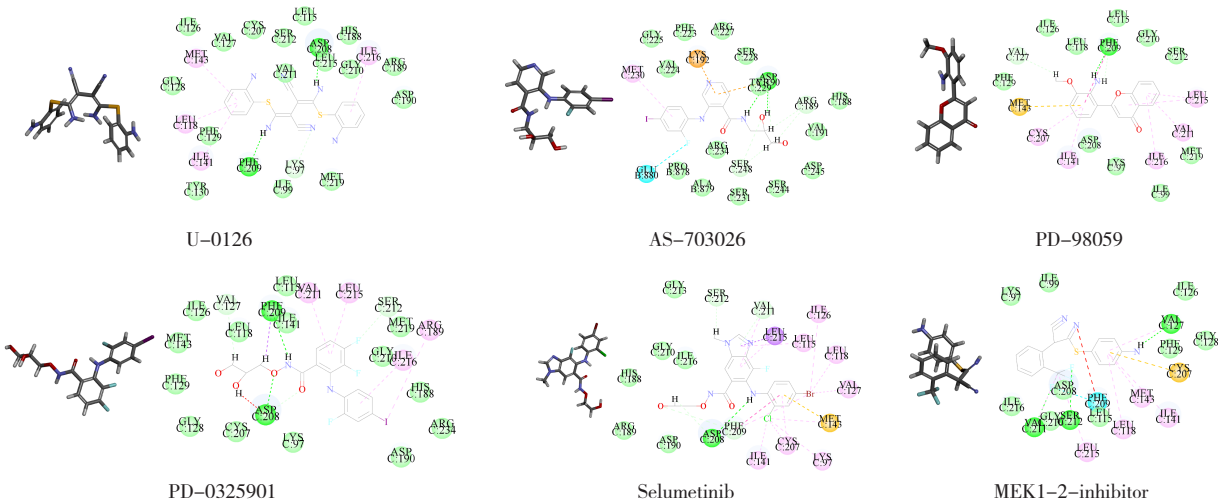


图5 MEK与MEK抑制剂的分子对接图
Figure 5. Molecular docking diagram of MEK and MEK inhibitor

表2 6个MEK抑制剂的成药性预测
Table 2. Predictions of drug properties of 6 MEK inhibitors

项目	PD-98059	PD-0325901	Selumetinib	U-0126	AS-703026	MEK1-2-inhibitor
LibDock分	101.183	106.067	104.157	76.4986	107.406	92.100 8
CDOCKER Energy	-27.030 6	-31.355 7	-26.771 1	-18.1882	-33.3891	-23.027 6
公式	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ IN ₂ O ₄	C ₁₇ H ₁₅ BrClFN ₄ O ₃	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ S ₂	C ₁₅ H ₁₅ FIN ₃ O ₃	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ N ₃ S
分子量	267.28	482.19	457.68	380.49	431.20	335.35
脂水分配系数	1.33	3.12	2.83	3.14	0.91	3.05
氢键供体	2	4	3	4	7	5
氢键受体	3	7	5	2	5	5
可旋转键	2	8	7	5	4	2
违反Lipinski法则数	0	0	0	0	0	0
预测半数致死量 (mg/kg)	4 000	800	4 000	1 190	2 000	2 500
预测毒性分级	5	4	5	4	4	5

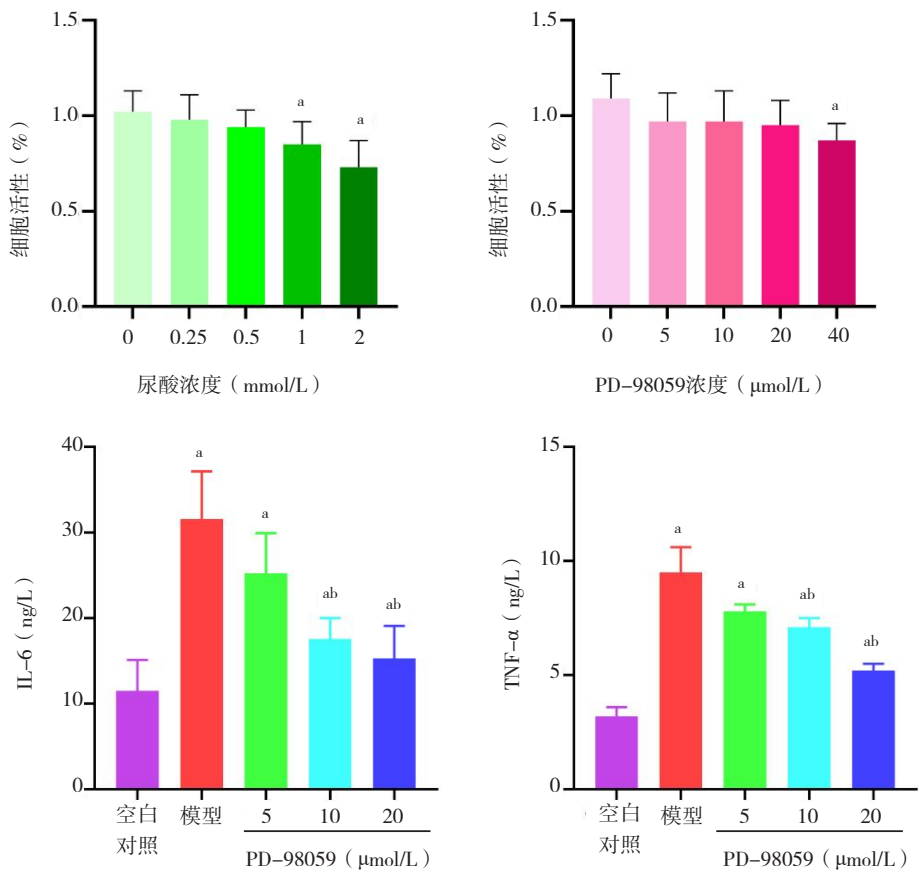


图6 PD-98059对尿酸性HK-2细胞模型的保护作用 (n=3)

Figure 6. Protective effect of PD-98059 on uric acid HK-2 cell model (n=3)

注：与空白对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与模型组比较，^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究通过 PPI 网络分析识别的 16 个核心基因均为上调基因，其生物学意义在于反映痛风中促炎通路的激活。这些基因富集于 TNF、核因子 κB 和 MAPK 信号通路，与尿酸盐晶体诱导的炎症反应密切相关，这一特征与痛风急性发作的病理过程一致，提示上调基因在疾病进展中起关键驱

动作用^[18]。未筛选到下调基因作为靶点，可能是由于差异下调基因在 PPI 网络中的连接度较低，未达到 cytoHubba 算法识别为核心基因的标准，未来研究可进一步分析下调基因的功能，以探索其在痛风中的潜在保护作用及其作为治疗靶点的可能性。

本研究分析了痛风的基因表达特征，并通过 CMap 预测具有抗痛风治疗效果的药物，结

果发现在高评分的 20 个药物中,其中有 6 个为 MEK 抑制剂,表明 MEK 可能是一个潜在的新抗痛风靶点。MEK 作为 MAPK 激酶家族中的重要成员,介导其下游的靶蛋白细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1 和 ERK2 磷酸化,调节 MEK1/2、ERK1/2 的表达,能够影响 p-ERK 介导的下游转录因子的表达,进而调控炎症反应^[19]。在痛风的发病过程中,高尿酸浓度诱使尿酸盐沉积关节、肌腱、韧带等组织,激活 MAPK 信号通路,产生细胞黏附因子,促进炎症细胞的募集和炎症因子的表达^[20]。目前有较多研究报道中药可通过影响 MEK 发挥抗痛风作用,牛梦伟等^[21]研究发现,“山银花-忍冬藤”药对可有效治疗痛风性关节炎,其机制可能与抑制 Ras/MEK/ERK 信号通路的活化,减轻炎症反应有关。在沈雨宇等^[22]的研究中,通过网络药理学推测四妙勇安汤治疗大鼠痛风性关节炎的可能机制,并通过实验验证发现四妙勇安汤可抑制 MEK1/2-ERK1/2 蛋白的表达从而发挥作用。但是目前尚未见 MEK 抑制剂单药在痛风治疗中的应用。

在进一步研究中,对 6 个 MEK 抑制剂的成药性、毒性和 MEK 蛋白结合活性进行了分析。结果显示,U-0126 的 LibDock 评分显著低于其他 MEK 抑制剂 (均>90 分),表明其与 MEK 蛋白的结合亲和力较弱。分子对接分析表明,U-0126 与 MEK 蛋白可能形成的氢键和范德华力较少,导致其结合稳定性不如其他化合物,因此在后续体外实验中未选择 U-0126。在成药性预测中,6 个化合物均完全符合类药五原则且具有良好的口服安全性。为了验证 MEK 抑制剂在痛风治疗中的潜力,结合文献调研,选择 PD-98059 进行下一步研究。PD-98059 是一种三磷酸腺苷竞争性 MEK 抑制剂,对多种肿瘤均有抑制作用,如子宫内膜癌^[23]、肝癌^[24]、乳腺癌^[25]和黑色素瘤等^[26],此外,研究报道 PD-98059 具有改善心肺复苏后脑缺血再灌注损伤^[27]和抑制大鼠听泡成骨细胞增殖及分化^[28]等作用。本研究在体外建立了一个尿酸性 HK-2 细胞损伤模型,考察 PD-98059 的治疗作用。在痛风发病过程中,尿酸激活 MAPK 信号通路,释放大量细胞因子 TNF- α 、IL-6、转化生长因子、IL-1 等。研究结果显示不同浓度 PD-98059

处理后,TNF- α 和 IL-6 均显著下调,初步证明 PD-98059 具有抗痛风作用。

与现有抗痛风药物相比,MEK 抑制剂展现出一定的优势。别嘌醇和秋水仙碱等治疗药物由于较大的毒副作用,限制了其在临床治疗中的应用 (如 PD-98059 在乳腺癌、黑色素瘤中的研究) 为其安全性提供了初步依据,且本研究预测显示其具有良好的成药性和低毒性。然而,其临床潜力仍需通过动物模型和临床试验验证,特别是需评估其长期安全性及与现有药物的联合治疗效果。

综上所述,本文采用转录组学分析获得了痛风的基因表达特征,并通过 CMap 预测和初步实验研究发现 PD-98059 是一种潜在的抗痛风药物。转录组学结合 CMap 的药物发现方法可为抗痛风药物的研发提供一种新思路。但本研究仍存在一定不足,如仅在体外模型 (如 HK-2 细胞) 中进行了初步验证,未使用动物模型进一步确认药物疗效和安全性,未直接评估与尿酸排泄或合成 (如黄嘌呤氧化酶) 相关的靶点,这也提示在未来的研究中加强相关研究,以增强结果的可信度和临床相关性。

参考文献

- 1 Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2039–2052. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9).
- 2 Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(3): 422–439. DOI: [10.1053/j.ajkd.2017.01.055](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.01.055).
- 3 Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new[J]. Curr Opin Rheumatol, 2022, 34(2): 118–124. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000861](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000861).
- 4 Gelber AC. Treatment guidelines in gout[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2022, 48(3): 659–678. DOI: [10.1016/j.rdc.2022.04.003](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2022.04.003).
- 5 Zhao Y, Chen X, Chen J, et al. Decoding connectivity Map-based drug repurposing for oncotherapy[J]. Brief Bioinform, 2023, 24(3): bbad142. DOI: [10.1093/bib/bbad142](https://doi.org/10.1093/bib/bbad142).
- 6 Lamb J, Crawford ED, Peck D, et al. The connectivity map: using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease[J]. Science, 2006, 313(5795): 1929–1935. DOI: [10.1126/science.1132939](https://doi.org/10.1126/science.1132939).

- 7 Lee J, Liu J, Feng X, et al. Withaferin A is a leptin sensitizer with strong antidiabetic properties in mice[J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 1023–1032. DOI: [10.1038/nm.4145](https://doi.org/10.1038/nm.4145).
- 8 Uva P, Bosco MC, Eva A, et al. Connectivity map analysis indicates PI3K/Akt/mTOR inhibitors as potential anti-hypoxia drugs in neuroblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2809. DOI: [10.3390/cancers13112809](https://doi.org/10.3390/cancers13112809).
- 9 Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 41(D1): D991–D995. DOI: [10.1093/nar/gks1193](https://doi.org/10.1093/nar/gks1193).
- 10 Li H, Qian F, Liu H, et al. Elevated uric acid levels promote vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation via an nod-like receptor protein 3 (NLRP3)–inflammasome–dependent mechanism[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8457–8464. DOI: [10.12659/MSM.916667](https://doi.org/10.12659/MSM.916667).
- 11 Zhou Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523. DOI: [10.1038/s41467-019-09234-6](https://doi.org/10.1038/s41467-019-09234-6).
- 12 Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, et al. Cytoscape StringApp: network analysis and visualization of proteomics data[J]. *J Proteome Res*, 2018, 18(2): 623–632. DOI: [10.1021/acs.jproteome.8b00702](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00702).
- 13 Duan C, Jiang Q, Jiang X, et al. Discovery of a novel inhibitor structure of mycobacterium tuberculosis isocitrate lyase[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2447. DOI: [10.3390/molecules27082447](https://doi.org/10.3390/molecules27082447).
- 14 Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 42717. DOI: [10.1038/srep42717](https://doi.org/10.1038/srep42717).
- 15 Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(W1): W257–W263. DOI: [10.1093/nar/gky318](https://doi.org/10.1093/nar/gky318).
- 16 Milanesi S, Verzola D, Cappadona F, et al. Uric acid and angiotensin II additively promote inflammation and oxidative stress in human proximal tubule cells by activation of toll-like receptor 4[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10868–10876. DOI: [10.1002/jcp.27929](https://doi.org/10.1002/jcp.27929).
- 17 Zheng J, Gong S, Wu G, et al. Berberine attenuates uric acid-induced cell injury by inhibiting NLRP3 signaling pathway in HK-2 cells[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2023, 396(10): 2405–2416. DOI: [10.1007/s00210-023-02451-3](https://doi.org/10.1007/s00210-023-02451-3).
- 18 Wu C, Xu X, Shi Y, et al. Neutrophil extracellular trap formation model induced by monosodium urate and phorbol myristate acetate: involvement in MAPK signaling pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 26(1): 143. DOI: [10.3390/ijms26010143](https://doi.org/10.3390/ijms26010143).
- 19 Ullah R, Yin Q, Snell AH, et al. RAF–MEK–ERK pathway in cancer evolution and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 123–154. DOI: [10.1016/j.semcancer.2021.05.010](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.05.010).
- 20 Yan Y, Yu L, Chen B, et al. Mastoparan M suppressed NLRP3 inflammasome activation by inhibiting MAPK/NF-κB and oxidative stress in gouty arthritis[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 6179–6193. DOI: [10.2147/JIR.S434587](https://doi.org/10.2147/JIR.S434587).
- 21 牛梦伟, 刘畅, 杨小英, 等. “山银花–忍冬藤”药对调节 Ras/MEK/ERK 通路干预痛风性关节炎的作用及机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(8): 866–871. [Niu MW, Liu C, Yang XY, et al. Mechanism of Lonicera fulvotomentosa–Lonicera japonica in alleviating gouty arthritis by regulating the Ras/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2025, 45(8): 866–871.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2025.08.03](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2025.08.03).
- 22 沈雨宇, 牛梦伟, 杨小英, 等. 四妙勇安汤通过 MEK1/2–ERK1/2 途径改善尿酸钠诱导大鼠痛风性关节炎的作用[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(7): 1572–1582. [Shen YY, Niu MW, Yang XY, et al. Study on mechanism of Simiao Yong'an decoction in treating MSU-induced gouty arthritis through MEK1/2–ERK1/2 pathway[J]. *Drug Evaluation Research*, 2024, 47(7): 1572–1582.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.016](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6376.2024.07.016).
- 23 Wiwatchaitawee K, Mekaway AI, Quarterman JC, et al. The MEK 1/2 inhibitor PD98059 exhibits synergistic anti-endometrial cancer activity with paclitaxel *in vitro* and enhanced tissue distribution *in vivo* when formulated into PAMAM-coated PLGA–PEG nanoparticles[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(7): 1684–1696. DOI: [10.1007/s13346-021-01065-7](https://doi.org/10.1007/s13346-021-01065-7).
- 24 Wang K, Fan Y, Chen G, et al. MEK–ERK inhibition potentiates WAY–600-induced anti-cancer efficiency in preclinical hepatocellular carcinoma (HCC) models[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(2): 330–337. DOI: [10.1016/j.bbrc.2016.04.099](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.099).
- 25 Zhao Y, Ge CC, Wang J, et al. MEK inhibitor, PD98059, promotes breast cancer cell migration by inducing β-catenin nuclear accumulation[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5): 3055–3063. DOI: [10.3892/or.2017.5955](https://doi.org/10.3892/or.2017.5955).
- 26 Mekaway AI, Naguib YW, Alhaj–Suliman SO, et al. Paclitaxel anticancer activity is enhanced by the MEK 1/2 inhibitor PD98059 *in vitro* and by PD98059-loaded nanoparticles in BRAFV600E melanoma-bearing mice[J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120876. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2021.120876](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120876).
- 27 黄京菊, 李诺, 韦永先, 等. 细胞外调节激酶抑制剂 PD98059 对大鼠心肺复苏后脑缺血再灌注损伤的改善作用及其机制[J]. *山东医药*, 2023, 63(5): 15–18. [Huang JJ, Li N, Wei YX, et al. Protective effect and mechanism of extracellular signal-regulated kinase inhibitor PD98059 on

- cerebral ischemia reperfusion injury rats after cardiopulmonary resuscitation[J]. Shandong Medical Journal, 2023, 63(5): 15–18.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2023.05.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2023.05.004).
- 28 黄玉, 刘豆, 黄文霞, 等. PD98059 抑制大鼠听泡成骨细胞增殖及分化[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2024, 32(2): 155–161. [Huang Y, Liu D, Huang WX, et al. PD98059 Inhibits the proliferation and differentiation

of osteoblasts in rat otocyst[J]. Journal of Audiology and Speech Pathology, 2024, 32(2): 155–161.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7299.2024.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7299.2024.02.013).

收稿日期: 2025 年 01 月 22 日 修回日期: 2025 年 03 月 18 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮