

探究中药经典抗类风湿性关节炎的多靶点调控网络及核心成分的筛选



朱珊珊, 周军挺, 吴 婷

丽水市人民医院药学部 (浙江丽水 323000)

【摘要】目的 探讨中医经典方剂在类风湿关节炎 (RA) 治疗中的用药规律与组方特征, 并利用网络药理学方法阐释其核心活性成分的作用机制。**方法** 选取临床常用于 RA 治疗的 5 种经典方剂 (麻黄加术汤、桂枝芍药知母汤、宣痹汤、独活寄生汤及补肾驱寒治尪汤)。通过 TCMSP 数据库筛选复方活性成分并预测潜在作用靶点, 同时结合 GeneCards 数据库获取 RA 相关靶点基因, 采用 Venn 分析获得 5 种方剂的共同作用靶点及药物-疾病交集靶点。利用 STRING 数据库构建蛋白质互作 (PPI) 网络, 基于拓扑学参数筛选关键调控靶点, 并在 R 4.4.2 中进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 解析其作用机制。**结果** 5 种方剂共包含 37 味中药, 去重后获得 287 种活性成分, 对应 695 个潜在作用靶点。其中, β -谷甾醇、豆甾醇、山奈酚、槲皮素和儿茶素为出现频率最高的 5 种活性成分。5 方共有 199 个共同靶点, RA 相关靶点共 4 210 个, 药物-疾病交集靶点 140 个, 连接度最高的 5 种化合物为槲皮素、木犀草素、山奈酚、汉黄芩素和 β -谷甾醇。核心作用靶点包括蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-6、TP53 和 IL-1 β 等。GO 功能分析表明, 这些靶点主要涉及外源性药物反应、分子刺激应答、激酶调节活性、细胞膜与囊泡功能等生物过程; KEGG 富集分析显示, 其主要作用通路包括糖化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 (PI3K-Akt) 信号通路、动脉粥样硬化及 IL-17 信号通路等。**结论** 上述 5 种经典方剂可能通过多成分、多靶点、多通路协同作用发挥治疗 RA 的作用。本研究为 RA 的机制研究与临床应用提供了理论参考。

【关键词】 类风湿关节炎; 网络药理学; 核心成分; GO 功能分析; KEGG 通路富集分析; 多靶点

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Multi-target regulatory network and screening of core components of classical traditional Chinese medicine against rheumatoid arthritis

ZHU Shanshan, ZHOU Junting, WU Ting

Department of Pharmacy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: ZHU Shanshan, Email: 18957092862@163.com

【Abstract】Objective To investigate the medication patterns and formulation characteristics of classical traditional Chinese medicine (TCM) prescriptions for rheumatoid arthritis (RA) treatment and to elucidate the mechanisms of their core active compounds using network pharmacology. **Methods** Five classical TCM prescriptions commonly used in RA treatment were selected, which were Mahuang Jiazhu decoction, Guizhi Shaoyao Zhimu decoction, Xuanbi decoction, Duhuo Jisheng

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504076

通信作者: 朱珊珊, 主管中药师, Email: 18957092862@163.com

decoction, and Bushen Quhan Zhiwang decoction. Active compounds were screened using the TCMSP database to predict potential targets, and RA-related disease target genes were obtained from the GeneCards database. Common targets among the five prescriptions as well as drug-disease intersection targets were identified by Venn analysis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING database, and key regulatory targets were identified based on topological parameters. GO and KEGG pathway enrichment analyses were conducted in R 4.4.2 to elucidate the mechanisms of action. **Results** The five prescriptions contained a total of 37 Chinese herbal medicines, from which 287 active compounds were identified after deduplication, corresponding to 695 potential targets. The top five most frequently occurring active compounds were β -sitosterol, stigmasterol, kaempferol, quercetin, and catechin. A total of 199 common targets were obtained from the five prescriptions, and 4,210 RA-related targets were retrieved, with 140 overlapping drug-disease targets identified. The compounds with the highest degrees were quercetin, luteolin, kaempferol, wogonin, and β -sitosterol, while the core targets included AKT1, TNF, IL6, TP53, and IL1B. GO enrichment analysis indicated that these targets are primarily involved in biological processes such as response to xenobiotic stimulus, response to molecular stimulus, kinase regulator activity, and cellular membrane and vesicle functions. KEGG enrichment analysis revealed that the main pathways involved include the AGE-RAGE signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, atherosclerosis, and IL-17 signaling pathway. **Conclusion** The active compounds of these five classical prescriptions may exert therapeutic effects on RA through multi-target and multi-pathway synergistic mechanisms. This study provides a theoretical basis for further basic research and clinical application in RA treatment.

【Keywords】 Rheumatoid arthritis; Network pharmacology; Core active components; GO functional analysis; KEGG pathway enrichment analysis; Multi-targets

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病, 其核心病理特征为全身免疫系统异常激活, 导致关节组织成为主要攻击目标。临床表现包括双侧关节对称性炎性病变, 伴随持续性钝痛、晨僵现象及功能障碍, 并可能伴随关节外表现及系统性并发症^[1]。全球 RA 的患病率约为 1%, 女性患病风险显著高于男性 (约 3~5 倍)^[2]。RA 发病机制复杂, 涉及遗传、环境及自身免疫因素的相互作用^[3]。RA 的病理特征包括慢性炎症、滑膜增生、关节破坏以及系统性损害, 最终导致患者功能丧失和生活质量下降^[4]。临床治疗 RA 主要依赖于糖皮质激素、非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 以缓解症状, 而甲氨蝶呤作为经典的疾病改善抗风湿药, 被广泛应用于基础治疗^[5]。然而, 药物治疗仍面临安全性 (如感染风险、耐药性) 和高成本等挑战。

中医学将 RA 归属于“痹症”范畴, 认为其病机核心在于风、寒、湿邪侵袭机体, 导致气血凝滞、经络受阻, 并进一步发展为风湿瘀阻、肝肾亏虚、筋骨失养的病理状态^[6]。因此, 治疗原则主要围绕通阳行痹、祛风逐湿、止痛散寒展开^[7]。历代医家对“痹症”及其相关症

候的认识虽不尽相同, 但均强调活血通络、祛邪扶正的重要性, 并形成了桂枝芍药知母汤、宣痹汤、独活寄生汤等经典方剂, 这些方剂在临床应用中展现出良好的疗效^[8]。本研究通过检索目前在临床上应用广泛的 5 种经典汤剂 (麻黄加术汤、桂枝芍药知母汤、宣痹汤、独活寄生汤、补肾驱寒治尪汤), 基于网络药理学方法通过数据库挖掘这些中药治疗 RA 的疾病靶点和核心成分, 并构建多靶点互作网络图寻找拟合的通路网络途径探讨靶点-疾病的互作关系, 为后续基础及临床研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 5种经典汤剂有效活性成分的筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/>) 获取麻黄加术汤、桂枝芍药知母汤、宣痹汤、独活寄生汤、补肾驱寒治尪汤的主要成分 (共 37 种中药, 麻黄、桂枝、甘草、苦杏仁、独活、桑寄生、防风、细辛、当归、川芎、熟地黄、白芍、茯苓、

杜仲、牛膝、人参、知母、生姜、附子、防己、连翘、秦艽、栀子、薏苡仁、半夏、赤小豆、羌活、续断、骨碎补、赤芍、威灵仙、苍术、淫羊藿、伸筋草、松节、寻骨风、透骨草）及作用靶点，以类药性指数（ ≥ 0.18 ）和口服生物利用度（ $\geq 30\%$ ）作为条件进行筛选^[9-14]。

1.2 获取 RA 相关疾病靶点

通过 GeneCards 疾病数据库（<https://www.genecards.org>）查询得到“Rheumatoid Arthritis”疾病相关的靶点，筛选出 Relevance ≥ 1 的靶点保存。

1.3 Venn取靶点交集

在 R 4.4.2 版本利用 Venn 包绘制中药活性成分作用靶点与 RA 交集基因韦恩图，即“药物-疾病”交集靶点，找出 5 种复方共同相同靶点。

1.4 构建药物-疾病-靶点网络

将 5 种复方的中药活性成分、作用靶点与“药物-疾病”交集基因相对应，并在 Cytoscape 3.9.1 中分析网络图各节点属性，按照度值筛选出排名前 8 的核心活性成分与前 5 个核心基因。

1.5 构建蛋白质互作网络图

在 STRING 数据库（<https://cn.string-db.org>）建立蛋白质互作网络：将共同靶点列表载入平台，设置物种为智人，导出 TSV 格式互作数

据。通过 Cytoscape 可视化网络拓扑结构，运用 CytoHubba 插件的马修斯相关系数法识别前 10 个枢纽节点，结合 Network Analyzer 计算节点筛选关键调控蛋白。

1.6 GO功能分析和KEGG 富集分析

在 R 4.4.2 软件中，采用 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot、ggplot2 等 R 包，对交集靶点进行 GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析，显著性阈值设置为 $P < 0.05$ 。GO 功能分析涵盖生物过程（biological process, BP）、细胞组分（cell component, CC）、分子功能（molecular function, MF）3 个类别，分别筛选与 RA 治疗相关的前 10 个显著富集条目，并进行可视化展示。KEGG 通路富集采用过度表示分析（over-representation analysis, ORA）方法，评估交集靶点在各通路中的富集程度，并筛选出与 RA 相关的显著通路。

2 结果

2.1 5种经典汤剂中药有效活性成分及靶点获取

通过类药性指数和口服生物利用度筛选，分别获得 5 种汤剂各组分中药所含有效活性成分（表1）。合并 37 种中药的活性成分对应靶点并剔除重复值共 307 个。

表1 治疗RA的复方
Table 1. Compounds for treating RA

方剂	成分	来源	主要证型	临床应用
麻黄加术汤	甘草、麻黄、苦杏仁、桂枝、白术	《金匮要略》	风寒湿痹（实证）	RA早期寒湿症，关节冷痛、肿胀 ^[9]
桂枝芍药知母汤	甘草、麻黄、防风、桂枝、知母、白芍、生姜、附子、白术	《金匮要略》	寒热错杂证	关节肿痛伴发热 ^[10]
宣痹汤	连翘、栀子、苦杏仁、半夏、防己、薏苡仁、赤小豆、蚕沙	《温病条辨》	湿热痹阻证	RA急性期，红肿热痛明显 ^[11]
独活寄生汤	甘草、杜仲、牛膝、人参、防风、细辛、桑寄生、白芍、独活、当归、川芎、秦艽、熟地黄、茯苓、肉桂	《备急千金要方》	肝肾亏虚证	RA慢性期，腰膝酸软，关节畸形 ^[12]
补肾驱寒治汤	淫羊藿、麻黄、牛膝、骨碎补、防风、铁线透骨草、知母、赤芍、白芍、羌活、独活、桂枝、伸筋草、威灵仙、苍术、寻骨风、熟地黄、附子、松节、续断	焦树德经验方	肾虚寒凝证	RA晚期，关节僵硬变形 ^[13]

2.2 RA的疾病靶点和Venn分析

本研究从 GeneCards 数据库获取与 RA 相关的基因靶点，筛选后得到 4 210 个 RA 相关疾病基因。将这些中药的有效活性成分作用靶点与

RA 的主要疾病作用靶点取交集，删除重复基因，共得到 140 个药物-疾病交集靶点（图1）。将 5 种汤剂的活性成分共同作用靶点取交集，发现有 199 个共同靶点（图2）。

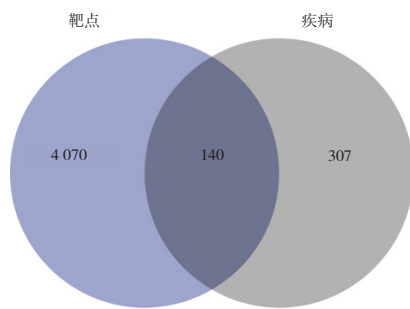


图1 药物与疾病靶点交集

Figure 1. Intersection of drug and disease targets

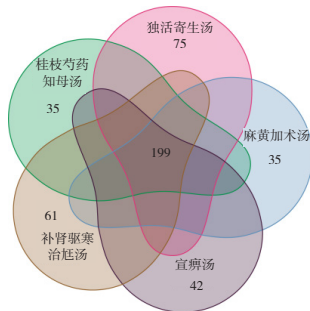


图2 5种汤剂共同作用靶点交集

Figure 2. Intersection of common targets among the five herbal decoctions

2.3 药物—靶点—通路网络分析

构建相关中药活性成分与各通路作用靶点间的关系网络图，即“药物—疾病—通路”网络图（图3），并利用 Network analyzer 分析网络图中

各节点拓扑值，筛选出核心有效成分与核心靶点（表2和表3）。

表2 核心活性成分网络节点拓扑值特征

Table 2. Topological parameters of core bioactive component network nodes

活性成分编号	名称	度中心性
MOL000098	槲皮素	183
MOL000006	木犀草素	103
MOL000422	山奈酚	80
MOL000173	汉黄芩素	75
MOL000358	β -谷甾醇	72
MOL000449	豆甾醇	60
MOL000359	谷甾醇	58
MOL004328	柚皮素	55

表3 核心靶点网络节点拓扑值特征

Table 3. Topological parameters of core target network nodes

靶点	度中心性
PTGS2	217
HSP90AA1	175
ESR1	162
AR	147
PTGS1	143
NOS2	134
PPARG	133
CDK2	117
DPP4	116
GSK3B	115



图3 中药抗类RA的多靶点调控网络

Figure 3. Multi-target regulatory network of traditional Chinese medicine against RA

2.4 PPI网络分析

构建5种汤剂的有效成分交集基因发挥抗RA作用的PPI网络图。如图4所示，连接度最高的前10位蛋白为Akt激酶（Akt kinase，

AKT）1、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、白细胞介素（interleukin，IL）-6、TP53、IL-1 β 、CASP3、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）9、转录后基因沉默

(post-transcriptional silencing, PTGS) 2、Jun 激酶、B 细胞淋巴瘤-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, BCL2)，是有效成分发挥抗 RA 作用的主要核心蛋白。

2.5 GO功能及KEGG富集分析

为进一步验证 5 种汤剂在 RA 上 140 个靶点的生物学特性，进行了 GO 富集分析以阐明生物学过程。根据其 *P* 值，共获得 2 830 条 GO 功能条目，包括 2 337 个 BP、54 个 CC、167 个 MF。从中筛选出与 RA 作用相关且差异更显著的 BP、CC、MF 前 10 个条目。如图 5A 所示，GO 功能分析显示，5 种经典汤剂活性成分发挥治疗 RA 的过程中，其 BP 主要富集在对外源性药物的

反应、对分子的刺激反应等；CC 主要富集在细胞膜、囊腔等；MF 主要富集在激酶调节因子活性、DNA 结合转录等。进行 KEGG 通路富集分析以探索潜在通路，前 30 条富集通路如图 5B 所示。KEGG 通路的详细信息见表 4。这些富集的靶点与多个信号通路相关，主要包括主要通路包括晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) – 晚期糖基化终末产物 (receptor for advanced glycation end products, RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) – AKT 信号通路、动脉粥样硬化、IL-17 等通路。其中 TNF 通路是 RA 炎症的核心驱动因素，具体通路图见图 6。

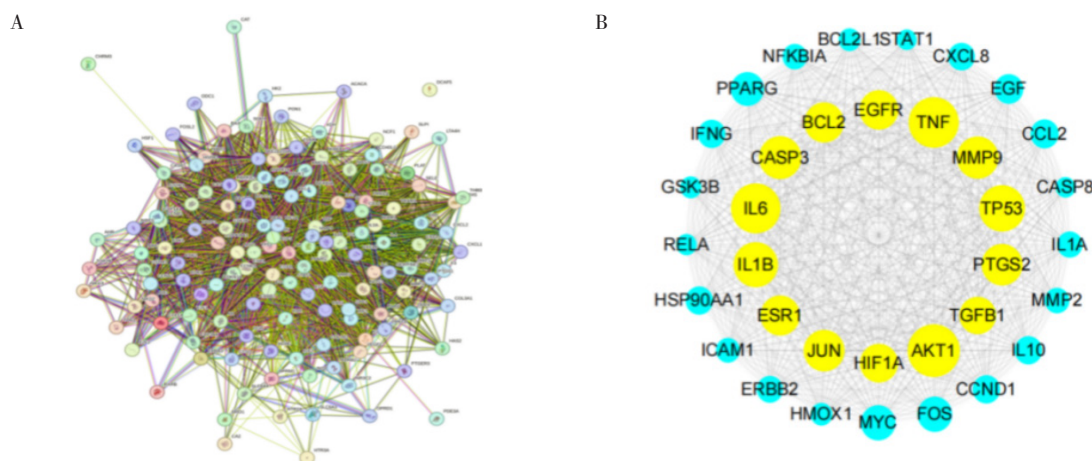


图4 PPI网络

Figure 4. Protein-protein interaction network

A. 5种汤剂活性成分与RA靶点关系网络图；B. 核心靶点PPI。

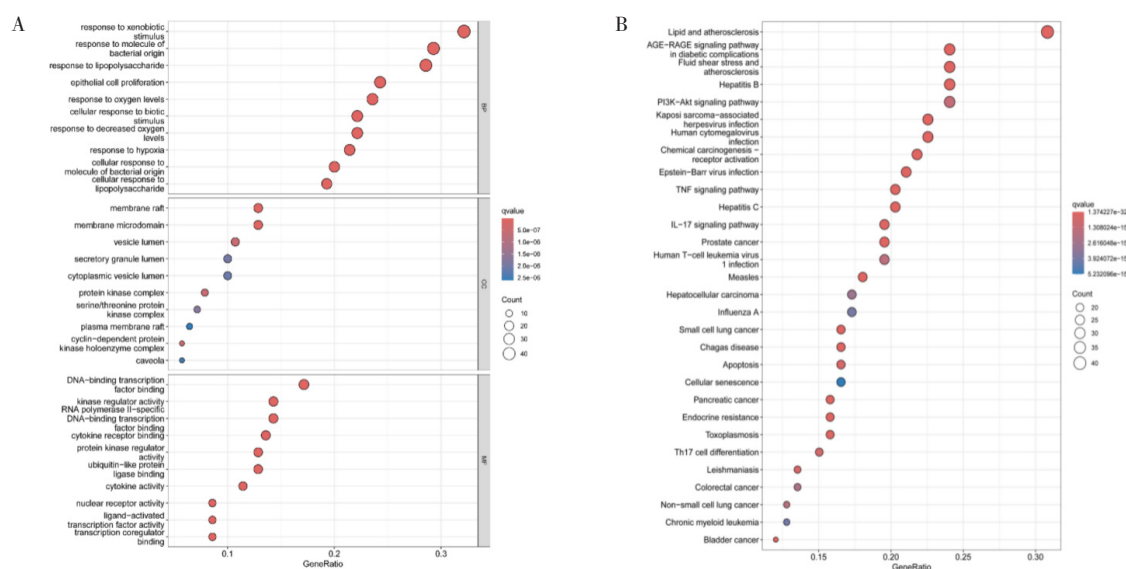


图5 GO和KEGG富集分析

Figure 5. GO and KEGG enrichment analysis

注：A. 5种汤剂活性成分作用RA的GO分析；B. 5种汤剂活性成分作用RA的KEGG分析。

表4 复方汤剂治疗RA的前15条信号通路

Table 4. Top 15 signaling pathways of the compound decoction for the treatment of RA

序号	通路编号	通路名称	<i>P</i>	校准后的 <i>P</i>	<i>q</i>
1	hsa05417	lipid and atherosclerosis	$3.435\,566 \times 10^{-34}$	$4.363\,169 \times 10^{-32}$	$1.374\,226 \times 10^{-32}$
2	hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	$2.433\,047 \times 10^{-34}$	$4.363\,169 \times 10^{-32}$	$1.374\,220 \times 10^{-32}$
3	hsa05418	fluid shear stress and atherosclerosis	$3.639\,077 \times 10^{-29}$	$3.081\,085 \times 10^{-27}$	$9.704\,205 \times 10^{-28}$
4	hsa05161	hepatitis B	$5.289\,180 \times 10^{-22}$	$3.213\,666 \times 10^{-25}$	$1.012\,170 \times 10^{-25}$
5	hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	$3.725\,173 \times 10^{-16}$	$4.113\,887 \times 10^{-15}$	$1.295\,712 \times 10^{-15}$
6	hsa05167	kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	$5.289\,185 \times 10^{-22}$	$1.679\,316 \times 10^{-20}$	$5.289\,185 \times 10^{-21}$
7	hsa05163	human cytomegalovirus infection	$3.664\,391 \times 10^{-20}$	$7.756\,295 \times 10^{-19}$	$2.442\,927 \times 10^{-19}$
8	hsa05207	chemical carcinogenesis – receptor activation	$1.075\,544 \times 10^{-19}$	$2.101\,448 \times 10^{-18}$	$6.618\,734 \times 10^{-19}$
9	hsa05169	epstein-Barr virus infection	$3.106\,850 \times 10^{-19}$	$5.260\,933 \times 10^{-18}$	$1.656\,986 \times 10^{-18}$
10	hsa04668	TNF signaling pathway	$1.284\,200 \times 10^{-24}$	$4.659\,810 \times 10^{-23}$	$1.467\,657 \times 10^{-23}$
11	hsa05160	hepatitis C	$4.633\,237 \times 10^{-21}$	$1.176\,842 \times 10^{-19}$	$3.706\,590 \times 10^{-20}$
12	hsa04010	MAPK signaling pathway	$7.068\,590 \times 10^{-14}$	$4.852\,496 \times 10^{-13}$	$1.528\,340 \times 10^{-13}$
13	hsa04657	IL-17 signaling pathway	$4.885\,363 \times 10^{-26}$	$2.481\,764 \times 10^{-24}$	$7.816\,581 \times 10^{-25}$
14	hsa05215	prostate cancer	$1.200\,906 \times 10^{-25}$	$5.083\,830 \times 10^{-24}$	$1.601\,200 \times 10^{-24}$
15	hsa05166	human T-cell leukemia virus 1 infection	$4.659\,033 \times 10^{-16}$	$4.930\,810 \times 10^{-15}$	$1.553\,010 \times 10^{-15}$

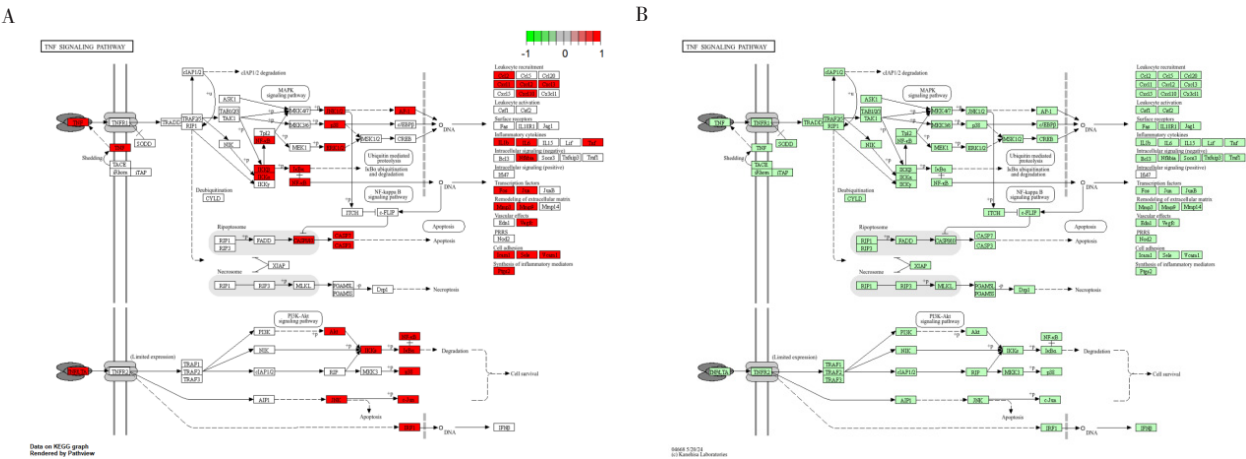


图6 靶点富集在TNF通路图

Figure 6. Map of target enrichment in TNF pathway

注：A. 作用于TNF通路上调的靶点；B. 作用于TNF通路下调的靶点。

3 讨论

RA 是一种以滑膜炎、关节破坏为特征的慢性自身免疫性疾病，现代医学研究认为其发病与 T 细胞、B 细胞异常活化及自身抗体产生密切相关^[15]。尽管西医在 RA 治疗中已取得显著进展，但仍无法完全治愈该病，且长期使用可能伴随感染、心血管风险等不良反应。因此，中医药在 RA 治疗中的独特优势逐渐受到关注。从中医理论来看，RA 属于“痹症”范畴^[16]。《金匱要略》中提出的“风寒湿三气杂至，合而为痹”奠定了中医对 RA 的认识基础，并发展出多种经典方剂^[17]，不仅能缓解关节疼痛、肿胀和晨僵，还能调节机体免疫状态，减少炎症反应。

通过整合麻黄加术汤、桂枝芍药知母汤、宣

痹汤、独活寄生汤、补肾驱寒治痹汤这五种中医复方的化学成分，网络药理学筛选出 287 种有效活性成分，并进一步分析其与类风湿性关节炎靶点的交集，构建多靶点调控网络。研究发现，槲皮素、木犀草素、山柰酚、汉黄芩素和 β-谷甾醇是连接度最高的核心成分，其作用靶点显著富集于 AGE-RAGE、PI3K-AKT、TNF 等信号通路^[18]。值得注意的是，这些通路 with RA 的病理机制高度相关，尤其是 TNF 通路。

槲皮素作为最主要的核心成分，其治疗 RA 的多重机制已得到了广泛研究。槲皮素可以显著降低促炎细胞因子 [如 TNF-α、IL-6、IL-17 和 γ 干扰素 (interferon-γ, IFN-γ)] 的释放，这与本研究发现的 IL-17 通路富集结果相符，同时槲皮素通过调控 JAK1/STAT3/ 低氧诱导因子

(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 信号轴,抑制成纤维样滑膜细胞的增殖、迁移和侵袭,并促进其凋亡^[19]。此外,槲皮素还能调节Th17/Treg平衡,减少自身免疫反应,并通过下调基质金属蛋白酶(MMP-1、MMP-3)的表达抑制骨侵蚀,从而预防骨损伤^[20]。除了对关节的保护作用,新近研究还表明,槲皮素可通过抑制中性粒细胞自噬,减少中性粒细胞外陷阱的形成,从而延缓RA的进展^[21]。总体而言,槲皮素通过调节免疫反应、抑制炎症信号通路以及保护软骨和骨组织,在RA治疗中应用广泛^[22]。而其他核心活性成分如木犀草素具有显著的抗炎作用,可抑制RA患者滑膜成纤维细胞的增殖和促炎因子的表达,调节Th17/Treg平衡,减少炎症反应和骨破坏^[23]。山柰酚可通过抑制PI3K-AKT和核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)通路,减少促炎细胞因子的产生,抑制滑膜细胞增殖及破骨细胞形成,发挥抗炎和抗骨破坏作用^[24]。汉黄芩素能抑制关节滑膜炎症反应,降低IL-1 β 、TNF- α 等因子水平,并通过抑制促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和NF- κ B信号通路改善RA病理损伤^[25]。 β -谷甾醇可减轻RA模型小鼠的关节炎症,降低炎症因子水平,并通过调节免疫功能发挥抗RA作用^[26]。

TNF- α 作为关键的促炎细胞因子,在RA中的作用尤为突出。TNF- α 主要由活化的巨噬细胞和滑膜细胞分泌,可以诱导成纤维细胞样滑膜细胞增殖,促进炎症介质(如IL-6、MMP-1、MMP-3)的释放,导致关节炎症和软骨破坏^[27]。TNF- α 刺激破骨细胞分化,通过NF- κ B受体激活蛋白配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)途径加剧骨侵蚀^[28]。PI3K-AKT是细胞存活和增殖的关键信号通路,在RA中被过度激活。AKT通过激活NF- κ B和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,促进促炎细胞因子(如IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的产生^[29]。PI3K-AKT的活化增强成纤维细胞样滑膜细胞的存活和侵袭性,导致滑膜增生和关节破坏。RAGE激活后触发NF- κ B和MAPK通路,促进TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等细胞因子的释放,加剧慢性炎症^[30]。RAGE可能参与自身抗原(如瓜氨酸化蛋白)的识别,促进抗瓜氨酸肽抗体的产生。PI3K-AKT通过调节细胞存活和炎症信号促进RA进展,是JAK抑制剂等药物的间接

靶点。AGE-RAGE通路,通过氧化应激和自身免疫反应加剧RA,是新兴的研究靶点,但临床转化仍需进一步探索^[31]。

综上所述,本研究通过网络药理学系统解析了麻黄加术汤、桂枝芍药知母汤、宣痹汤、独活寄生汤及补肾驱寒治疔汤治疗RA的潜在作用机制,发现5种经典中医方剂通过槲皮素、木犀草素、山柰酚、汉黄芩素、 β -谷甾醇等核心活性成分,作用于AKT1、TNF、IL-6、TP53、IL-1B等关键靶点,主要涉及PI3K-Akt、AGE-RAGE、TNF及IL-17等RA相关信号通路,呈现“多成分-多靶点-多通路”协同干预特点。这不仅从分子机制层面阐释了经典中医方剂治疗RA的科学基础,也为后续药效实验及新药开发提供了理论支持。然而,基于数据库预测的网络药理学研究仍需结合细胞及动物实验验证,未来可整合多组学技术深入探索其系统调控机制,并开展临床研究评估其疗效与安全性,推动中医药在RA防治中的创新应用。

参考文献

- 1 Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019–2033. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8).
- 2 Huang J, Fu X, Chen X, et al. Promising therapeutic targets for treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 686155. DOI: [10.3389/fimmu.2021.686155](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686155).
- 3 Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Immunity*, 2022, 55(12): 2255–2270. DOI: [10.1016/j.immuni.2022.11.009](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.11.009).
- 4 Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Epidemiology of rheumatoid arthritis: genetic and environmental influences[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(9): 923–931. DOI: [10.1080/1744666X.2022.2106970](https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2106970).
- 5 Brown P, Pratt AG, Hyrich KL. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis[J]. *BMJ*, 2024, 384: e070856. DOI: [10.1136/bmj-2022-070856](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070856).
- 6 王树刚, 陈文信, 尹国富. 类风湿关节炎的中医药特色治疗经验综述[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2024, 22(12): 161–163. [Wang SG, Chen WX, Yin GF. Treatment experience of rheumatoid arthritis with traditional Chinese medicine characteristics[J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2024, 22(12): 161–163.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2779.2024.12.051](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2779.2024.12.051).
- 7 尹玲桃, 陈达, 胡燕, 等. 中药防治类风湿关节炎的作用机制研究进展[J]. *临床合理用药*, 2025, 18(8): 173–177. [Yin LT, Chen D, Hu Y, et al. Research progress on the mechanisms of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2025, 18(8): 173–177.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.08.050](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.08.050).
- 8 徐燕萍, 陈光星. 《金匱要略》论治风湿病[J]. *广州中医药*

- 大学学报, 2019, 36(3): 431–435. [Xu YP, Chen GX. Thoughts of differentiation and treatment of rheumatism in synopsis of golden chamber[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(3): 431–435.] DOI: [10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.03.028](https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.03.028).
- 9 黄裕成. 麻黄加术汤治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(5): 676–678. [Huang YC. Clinical observation on the clinical value and feasibility of mahuang jiazhushu decoction in treating rheumatoid arthritis[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2018, 33(5): 676–678.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-8914.2018.05.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-8914.2018.05.035).
- 10 何诚明, 李鑫, 刘田. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿性关节炎的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2024, 34(21): 49–52. [He CM, Li X, Liu T. Clinical efficacy of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Shenzhen Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2024, 34(21): 49–52.] DOI: [10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.21.014](https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.21.014).
- 11 李天宇. 宣痹汤加减治疗湿热痹阻型类风湿性关节炎的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019. DOI: [10.27127/d.cnki.ghlzu.2019.000065](https://doi.org/10.27127/d.cnki.ghlzu.2019.000065).
- 12 张润东, 刘宜杭, 杨珊茹, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探究独活寄生汤治疗神经根型颈椎病的作用机制[J]. 中医临床研究, 2024, 16(29): 17–22. [Zhang RD, Liu YH, Yang SR, et al. The action mechanism of the Duhuo Jizhi decoction in treating cervical spondylotic radiculopathy based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2024, 16(29): 17–22.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-7860.2024.29.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7860.2024.29.003).
- 13 王一凡. 基于网络药理学的补肾强督治痿汤与补肾祛寒治痿汤异同分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021. DOI: [10.27044/d.cnki.ggzsu.2021.001114](https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzsu.2021.001114).
- 14 秦雪, 姜立冬, 张旺东, 等. 基于网络药理学研究金银花抗流感病毒的有效成分及其分子机制[J]. 动物医学进展, 2025, 46(7): 71–79. [Qin X, Jiang LD, Zhang WD, et al. Revealing the molecular mechanisms of antiviral activity of *loniceræ japonicæ* flos against influenza virus based on network pharmacology[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2025, 46(7): 71–79.] DOI: [10.16437/j.cnki.1007-5038.2025.07.011](https://doi.org/10.16437/j.cnki.1007-5038.2025.07.011).
- 15 Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 905. DOI: [10.3390/ijms23020905](https://doi.org/10.3390/ijms23020905).
- 16 吴闵, 姚晓玲, 王秋焱, 等. 基于“肾虚邪郁”理论探讨类风湿关节炎的发病机制[C]// 贵阳: 贵州省中西医结合学会, 2019: 71–77. DOI: [10.26914/c.cnkihy.2019.051119](https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2019.051119).
- 17 白菁安, 杨洁, 何小鹏. 不同辨证体系中类风湿关节炎中医病机研究进展[J]. 陕西中医, 2024, 45(10): 1428–1430, 1434. [Bai JA, Yang J, He XJ. Research progress on traditional Chinese medicine pathogenesis of rheumatoid arthritis in different syndrome differentiation systems[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 45(10): 1428–1430, 1434.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7369.2024.10.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7369.2024.10.030).
- 18 Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez DL, et al. Flavonoids as cytokine modulators: a possible therapy for inflammation-related diseases[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6): 921. DOI: [10.3390/ijms17060921](https://doi.org/10.3390/ijms17060921).
- 19 Tang M, Zeng Y, Peng W, et al. Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2043–2053. DOI: [10.2147/DDDT.S364759](https://doi.org/10.2147/DDDT.S364759).
- 20 Yuan K, Zhu Q, Lu Q, et al. Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities[J]. J Nutr Biochem, 2020, 84: 108454. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2020.108454](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108454).
- 21 Atta A, Salem MM, El-Said KS, et al. Mechanistic role of quercetin as inhibitor for adenosine deaminase enzyme in rheumatoid arthritis: systematic review[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 14. DOI: [10.1186/s11658-024-00531-7](https://doi.org/10.1186/s11658-024-00531-7).
- 22 Xiao B, Li J, Qiao Z, et al. Therapeutic effects of *Siegesbeckia orientalis* L. and its active compound luteolin in rheumatoid arthritis: network pharmacology, molecular docking and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 317: 116852. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116852](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116852).
- 23 Ramesh P, Jagadeesan R, Sekaran S, et al. Flavonoids: classification, function, and molecular mechanisms involved in bone remodelling[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 779638. DOI: [10.3389/fendo.2021.779638](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779638).
- 24 Alam W, Khan H, Shah MA, et al. Kaempferol as a dietary anti-inflammatory agent: current therapeutic standing[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4073. DOI: [10.3390/molecules25184073](https://doi.org/10.3390/molecules25184073).
- 25 Guo B, Zhao C, Zhang C, et al. Elucidation of the anti-inflammatory mechanism of Er Miao San by integrative approach of network pharmacology and experimental verification[J]. Pharmacol Res, 2022, 175: 106000. DOI: [10.1016/j.phrs.2021.106000](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106000).
- 26 Zhang F, Liu Z, He X, et al. β -Sitosterol-loaded solid lipid nanoparticles ameliorate complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of NF- κ B and HO-1/Nrf-2 pathway[J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 1329–1341. DOI: [10.1080/10717544.2020.1818883](https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1818883).
- 27 Qin Y, Cai ML, Jin HZ, et al. Age-associated B cells contribute to the pathogenesis of rheumatoid arthritis by inducing activation of fibroblast-like synoviocytes via TNF- α -mediated ERK1/2 and JAK-STAT1 pathways[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(11): 1504–1514. DOI: [10.1136/ard-2022-222605](https://doi.org/10.1136/ard-2022-222605).
- 28 Biesemann N, Margerie D, Asbrand C, et al. Additive efficacy of a bispecific anti-TNF/IL-6 nanobody compound in translational models of rheumatoid arthritis[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(681): eabq4419. DOI: [10.1126/scitranslmed.abq4419](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq4419).
- 29 Cheng Q, Chen M, Liu M, et al. Semaphorin 5A suppresses ferroptosis through activation of PI3K-AKT-mTOR signaling in rheumatoid arthritis[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 608. DOI: [10.1038/s41419-022-05065-4](https://doi.org/10.1038/s41419-022-05065-4).
- 30 Zhao C, Yu Y, Yin G, et al. Sulfasalazine promotes ferroptosis through AKT-ERK1/2 and P53-SLC7A11 in rheumatoid arthritis[J]. Inflammopharmacology, 2024, 32(2): 1277–1294. DOI: [10.1007/s10787-024-01439-6](https://doi.org/10.1007/s10787-024-01439-6).
- 31 Monu, Agnihotri P, Saquib M, et al. Targeting TNF- α -induced expression of TTR and RAGE in rheumatoid arthritis: Apigenin's mediated therapeutic approach[J]. Cytokine, 2024, 179: 156616. DOI: [10.1016/j.cyto.2024.156616](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156616).

收稿日期: 2025 年 04 月 21 日 修回日期: 2025 年 07 月 01 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮