

异叶乌头治疗痛风的作用机制：基于网络药理学与分子模拟



张瑞瑞¹, 陈全胜², 张秉银³, 毋钰文¹, 闫彩凤²

1. 长治医学院第一临床学院 (山西长治 046000)
2. 长治医学院药学院/上党中药材品质提升与利用厅市共建山西省重点实验室培育基地 (山西长治 046013)
3. 长治医学院药学院 (山西长治 046013)

【摘要】目的 基于多维度计算策略, 解析异叶乌头治疗痛风的多靶点调控网络及分子机制。**方法** 通过 IMPPAT 数据库和文献挖掘获取异叶乌头活性成分, 利用 SwissTargetPrediction 预测其作用靶点, 结合 GeneCards 中痛风相关靶点构建交集图谱, 确定潜在治疗靶点。借助 Cytoscape 构建“成分-靶点”网络, 通过 STRING 平台对核心作用靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 分析, 将异叶乌头-痛风共同靶点进行 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析, 通过分子对接验证结合亲和力, 运用分子动力学模拟揭示稳定结合构象。**结果** 共筛选出酪氨酸蛋白激酶 Src (SRC)、丝/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、信号转导子与转录激活子 3 (STAT3)、白细胞介素 6 (IL-6) 4 个核心作用靶点; GO 功能富集分析获得 870 个条目, 其生物过程主要涉及磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)-AKT 信号调控, 分子功能以激酶活性为主; KEGG 信号通路分析表明, 异叶乌头通过调控胰岛素抵抗等 177 个通路发挥作用; 分子对接实验显示, 刺乌头碱与 AKT1 结合能最低; 分子动力学模拟表明复合物在 200 ns 内稳定。**结论** 异叶乌头可能通过刺乌头碱等活性成分协同作用于 STAT3、AKT1 等 4 个核心靶点, 经 PI3K-AKT 信号轴发挥多维度抗痛风效应, 为阐释其“多成分-多靶点-多通路”作用机制提供了计算生物学证据。

【关键词】 异叶乌头; 痛风; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟; 活性成分; 信号通路; 蛋白质-蛋白质相互作用

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Exploring the mechanism of action of Aconitum Heterophyllum in treating gout based on network pharmacology and molecular modeling

ZHANG Ruirui¹, CHEN Quansheng², ZHANG Bingyin³, WU Yuwen¹, YAN Caifeng²

1. First Clinical College of Changzhi Medical University, Changzhi 046000, Shanxi Province, China

2. School of Pharmacy, Changzhi Medical University, Key Laboratory of Quality Enhancement and Utilization of Traditional Chinese Medicinal Materials in Shanxi Province, Jointly Constructed by Province and City, Changzhi 046013, Shanxi Province, China

3. School of Pharmacy, Changzhi Medical University, Changzhi 046013, Shanxi Province, China

Corresponding author: YAN Caifeng, Email: yancaifeng@czmc.edu.cn

【Abstract】Objective To analyze the multi-target regulatory network and molecular

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202510030

通信作者: 闫彩凤, 博士, Email: yancaifeng@czmc.edu.cn

mechanism of Aconitum Heterophyllum in the treatment of gout based on a multidimensional computational strategy. **Methods** Active components of Aconitum Heterophyllum were obtained through IMPPAT database and literature mining. Their targets were predicted using SwissTargetPrediction. By combining gout-related targets from GeneCards, an intersection map was constructed to identify potential therapeutic targets. A "component-target" network was constructed using Cytoscape. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed on core targets through the STRING platform. GO functional and KEGG pathway enrichment analysis were conducted on intersecting targets of Aconitum Heterophyllum and gout. Molecular docking and dynamic simulations were performed on core targets and their corresponding active components. **Results** Four core targets, including tyrosine protein kinase (SRC), serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), and interleukin 6 (IL-6), were identified through screening. GO functional enrichment analysis yielded 870 entries, with biological processes primarily involving PI3K-AKT signaling regulation, and molecular functions primarily being kinase activity. KEGG pathway analysis indicated that Aconitum Heterophyllum functions by regulating 177 pathways, including insulin resistance. Molecular docking experiments showed that lappaconitine had the lowest binding energy with AKT1. Molecular dynamics simulations demonstrated that the complex remained stable within 200 ns. **Conclusion** Aconitum Heterophyllum may exert multidimensional anti-gout effects through the PI3K-AKT signaling axis by synergistically acting on four core targets, including STAT3 and AKT1, via active components such as lappaconitine, providing computational biology evidence to elucidate its multi-component, multi-target, multi-pathway mechanism of action.

【Keywords】 Aconitum Heterophyllum; Gout; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular dynamics simulation; Active ingredients; Signaling pathways; Protein-protein interactions

痛风是一种因尿酸水平持续升高导致尿酸钠晶体沉积在关节局部及周围组织沉积引发的炎症性疾病，其病理基础为高尿酸血症^[1]。近年来我国痛风患病率呈显著上升趋势，流行病学调查显示 2019 年患病率已达 15.3%~17.6%，且呈现年轻化趋势^[2-3]。目前，临床治疗主要依赖秋水仙素、非甾体抗炎药、糖皮质激素及尿酸合成抑制剂等药物，长期使用易引发肾、肝功能损害、药物性皮炎、胃肠道出血等不良反应^[4-7]。这一治疗困境促使研究者转向探索更安全有效的替代疗法。

中医在治疗痛风中展现独特的优势，其通过多成分协同作用实现“祛湿降浊”的治疗理念，具有疗效显著且不良反应少的特点^[8]。过去已有研究表明中药具有低成本、多化合物、多靶点、协同效应等特点。临床研究显示，包括固本泄浊方、芪苓颗粒等在内的复方制剂可通过多靶点调控显著降低尿酸水平为中药现代化研究提供了重要参考^[9-11]。乌头属植物作为传统药用资源，其含有的生物碱类成分已被证实具有显著抗炎镇痛活性^[12]。其中，异叶乌头在抗风湿及关节疾病治疗中具有悠久应用历史，其活性成分阿替辛、异叶碱等可通过调节炎症通路发挥治疗作用^[13-14]，但在

痛风治疗中的具体机制尚未系统阐明。本研究在深入剖析现有文献的基础上，提出了异叶乌头治疗痛风的新途径。通过深入探索异叶乌头的成分，揭示了治疗痛风领域未被充分探讨的深层次机制。

当前中药研究已进入多学科交叉融合阶段，网络药理学通过构建“成分-靶点-通路”多维网络，可有效解析中药多靶点协同作用机制^[15]。分子对接技术可精准识别活性成分与疾病靶点的结合模式；而分子动力学模拟则能动态解析受体-配体复合物的构象变化^[16-17]。此外，美国食品药品监督管理局提倡使用生物工程及计算模型替代动物实验，这既是出于动物伦理的考量，也为了克服物种差异和体内外环境不一致导致的预测偏差^[18-19]。例如，INS-1 细胞与人胰岛对白细胞介素（interleukin, IL）-6 的反应存在物种特异性变异，体外模型也难以模拟体内三维微环境^[20]。因此，本研究采用分子对接与动力学模拟，在更接近人体内环境的计算体系中进行药物预测与机制研究。本研究创新性地整合上述技术体系，系统解析异叶乌头活性成分与痛风关键靶点的相互作用网络，通过分子对接验证结合亲和力，并运用分子动力学模拟揭示稳定结合构象，旨在从分

子层面阐释异叶乌头治疗痛风的分子机制，为其临床转化提供参考。

1 资料与方法

1.1 异叶乌头活性成分及其对应靶点

在印度药物数据库 (Indian Medicinal Plants, Phytochemistry And Therapeutics, IMPPAT, <https://cb.imsc.res.in/imppat/home>)^[21-22] 中, 以“aconitum heterophyllum”为关键词检索, 按照筛选条件: 相对分子量 (molecular weight, MW) ≤ 500 、脂水分配系数的对数值 (AlogP) ≤ 5 、氢键供体 (Hdon) ≤ 5 、氢键受体 (Hacc) ≤ 10 、口服生物利用度 (oral bioavailbilty, OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 , 获得异叶乌头活性成分。为避免数据库覆盖不全所导致的数据缺失, 通过查阅现有文献弥补潜在的数据误差, 确保数据的完整和全面性。在文献中, 以“aconitum heterophyllum”为关键词, 查找并获取近 10 年有关异叶乌头的相关活性成分, 去重后, 得到异叶乌头有关活性成分。在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)^[23] 中提取每个成分的 SMILE 结构, 并将最终获得的异叶乌头相关活性成分的 SMILES 导入 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>)^[24] 中, 搜集异叶乌头相关活性成分作用的对应靶点。

1.2 痛风疾病基因靶点

在 GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>)^[25] 中, 以“gout”为关键词检索, 获得痛风相关靶点, 以相关值 (relevance score) ≥ 7 (该数据库默认的高相关性阈值), 获取高置信度的筛选痛风相关疾病靶点。

1.3 异叶乌头与痛风交集基因

将异叶乌头活性成分对应的活性靶点和痛风的疾病靶点导入在线作图工具平台系统 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>), 获得异叶乌头与痛风的交集基因。

1.4 “异叶乌头-活性成分-靶点”网络构建

将异叶乌头活性成分及其对应靶点与蛋白受体分别一一对应, 构建为 network 文件。将异叶乌头与痛风的交集基因构建为 tape 文件。将两个文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件^[26], 构建“异叶乌头-活性成分-靶点”网络, 反映异叶乌头活性成

分与痛风之间的关系。

1.5 PPI网络构建与核心基因筛选

将得到的异叶乌头与痛风的交集靶点录入 STRING 功能蛋白联系网络数据库 (<https://cn.string-db.org/>)^[27], 选择“多种蛋白” (multiple proteins), 限定物种为“Homo sapiens”, 置信度 ≥ 0.7 为筛选条件, 隐藏网络中未连接的节点, 获得蛋白质-蛋白质相互作用 (protein protein interaction, PPI) 网络图。将 PPI 网络的 TSV 格式文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 借助插件 CytoNCA 对 PPI 网络进行分析, 计算 PPI 网络的中介中心性 (betweenness centrality, BC)、紧密中心性 (closeness centrality, CC)、度中心性 (degree centrality, DC)、特征向量中心性 (eigenvector centrality, EC)、局部平均连通性 (local average connectivity-based method centrality, LAC)、网络中心性 (network centrality, NC), 以 BC、CC、DC、EC、LAC、NC 值大于中位数为筛选条件进行筛选。由于数据的广泛化, 同时为了避免数据的冗余和突出核心靶点, 重复 3 轮实验和筛选, 最终获得异叶乌头治疗痛风的核心基因。

1.6 GO功能和KEGG信号通路分析

将异叶乌头-痛风共同靶点上传至 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[28] 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 限定物种为“Homo sapiens”, 得到交集靶点的 GO 功能与 KEGG 信号通路富集分析结果。以 $P < 0.05$ 为条件筛选具有统计学意义的 GO 功能和 KEGG 信号通路。选取 GO 功能分析中生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 排序前 10 和 KEGG 信号通路前 20 富集结果导入微生信-在线生物信息学分析可视化云平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>), 进行可视化呈现。

1.7 分子对接

在 PubChem 数据库中下载核心靶点对应活性成分的 2D 结构 pdb 格式文件, 在 Chem3D 软件中最小能量化分子, 并转化为 mol2 格式的文件。在 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库^[29] 中下载核心靶点与其对应的异叶乌头主要成分关键靶点的 3D 结构, 通过 PyMol 软件将受体进行水分子和配体的去除, 下载核心靶点与其对应的异叶乌头主要成分并以 pdb 格式保存。在 AutoDock Vina

1.2.0 软件^[30]中将核心靶点与其对应的异叶乌头主要成分进行分子对接,并借助 PyMol 软件可视化分子对接结果。

1.8 分子动力学模拟

为进一步证明配体与蛋白质之间结合程度与稳定性,对分子对接结果进行了 200 ns 的分子动力学模拟。首先,于 PyMol 软件中分别提取刺乌头碱及其受体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine-protein kinase, AKT) 1 的结构信息,保存为 PDB 文件。随后,将异叶乌头的 PDB 结构导入 Avogadro 软件进行加氢处理,并输出为 MOL2 格式。最终,借助 Sobotop 软件包进行力场参数化,生成与 Gromacs 兼容的拓扑文件及力场参数。使用分子动力学软件 Gromacs 2022.5 对分子对接中结合能最低的小分子配体和蛋白质受体进行动力学模拟。使用 AMBER99SB (Assisted Model Building with Energy Refinement 99 Stony Brook) 力场,生成蛋白质的拓扑结构。合并配体和蛋白质的拓扑文件和坐标信息,生成蛋白质-配体复合物拓扑结构。添加 SPC 水模型,设置水模型的边界与复合物系统最小距离为 1 Å。添加抗衡离子(阳离子为钠离子,阴离子为氯离子)。首先使用最速下降法进行 5 000 步长的能量优化,然后利用共轭梯度法继续进行 1 000 步长的收敛优化,以达到能量最小值。系统温度设定在 300 K,采用网络虚拟终端 (network virtual terminal, NVT) 系综进行 200 ps 的平衡模拟,后将平衡的系统继续放入非分组式终端 (non-packet terminal, NPT) 系综运行 200 ps 进行平衡 (温度 300 K,压力 1 bar)。最后在 NPT 系统下进行 200 ns 的动力学模拟。模拟完成后,分析轨迹并计算均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD)、均方根升降 (root mean square fluctuation, RMSF)、溶剂可及表面积 (solvent accessible surface area, SASA)、氢键 (hydrogen bonds, H-bonds) 和回转半径 (radius of gyration, Rg)。

2 结果

2.1 异叶乌头活性成分和靶点的筛选

通过 IMPPAT 数据库最终得到核替生酮 (hetisinone)、海替定 (hetidine)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol) 等 19 个异叶乌头相关活性成分;文献搜集获得 32 个异叶乌头相关活性成分,合并

去重后最终获得 29 个异叶乌头的相关活性成分。经 SwissTargetPrediction 数据库筛选得到神经元乙酰胆碱受体亚单位 α -7 (neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-7, CHRNA7)、ATP 敏感内向整流钾通道 1 (ATP-sensitive inward rectifier potassium channel 1, KCNJ1) 和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Pim-3 (serine/threonine-protein kinase pim-3, PIM3) 等 450 个异叶乌头活性成分对应的潜在靶点。

2.2 痛风基因靶点筛选

GeneCards 数据库中得到 7 298 个痛风靶点,筛选后得到 1 974 个痛风相关疾病靶点。

2.3 异叶乌头与痛风交集

将异叶乌头的活性靶点与痛风基因靶点录入 Venny 2.1 系统,得到 200 个 (9%) 交集靶点 (图 1)。

2.4 “异叶乌头-活性成分-靶点”网络

使用 cytoscape 3.10.0 软件,构建异叶乌头-活性成分-靶点网络,如图 2 所示,获得 220 个节点,501 条边。按照中心界值的由大到小排序,关系紧密的前 5 种活性成分为:马钱子碱 (aricine)、6-苯甲酰基异马钱子碱 (6-benzoylheteratisine)、 β -谷甾醇 (beta-sitosterol)、阿魏酸 (ferulic acid)、异马钱子碱 (isoatisine)。异叶乌头单一活性成分可作用于多个异叶乌头治疗痛风的潜在靶点,多种活性成分可作用于同一潜在靶点,表明异叶乌头可通过多种活性成分调控多个潜在靶点治疗痛风。

2.5 PPI网络构建和核心基因筛选

将得到的异叶乌头与痛风的交集靶点导入 STRING 功能蛋白联系网络数据库构建 PPI 网络,共得到 200 个节点,879 条边,平均节点度值为 8.79 (图 3)。通过 Cytoscape 3.10.0 软件对 STRING 数据库得到的 TSV 文件进行可视

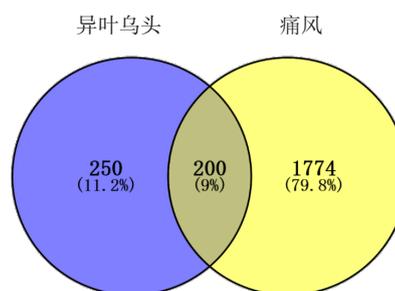


图1 异叶乌头与痛风交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of the intersection targets of Aconitum Heterophyllum and gout

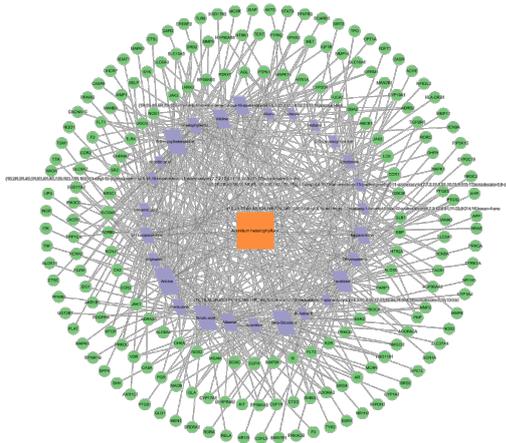


图2 药物-成分-靶点网络

Figure 2. Drug-component-target network

注：中间橙色节点代表药物异叶乌头；绿色的节点为异叶乌头治疗痛风的潜在作用靶点；紫色的节点为活性成分，节点大小为中心界值的大小，节点越大活性成分与靶点之间的关系越紧密；节点间的连线表示两个节点间的相互作用。

化；利用 Cytoscape 3.10.0 软件的 CytoNCA 插件，计算 PPI 网络的 BC、CC、DC、EC、LAC、NC 值，Excel 中筛选核心靶点，重复筛选 3 次得到 4 个核心靶点：酪氨酸蛋白激酶 Src（tyrosine-

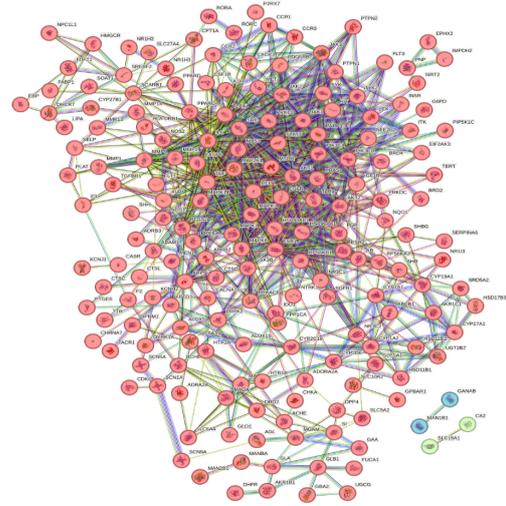


图3 异叶乌头治疗痛风靶点的PPI网络图

Figure 3. PPI network diagram of the therapeutic targets of Aconitum Heterophyllum for gout treatment

protein kinase SRC, Src)、AKT1、信号转导子与转录激活子（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）、IL-6，具体过程见图4。

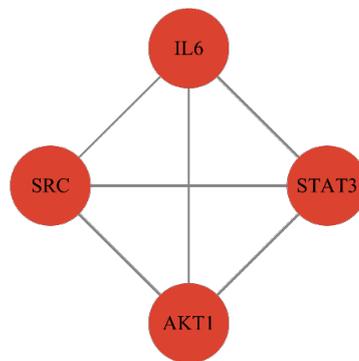
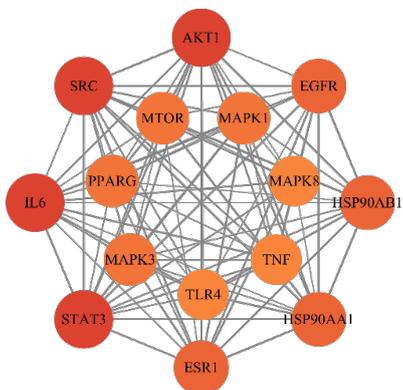
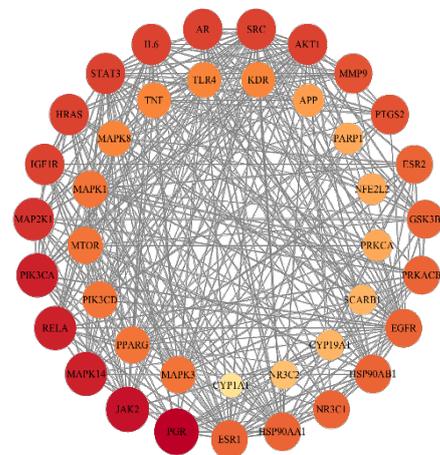
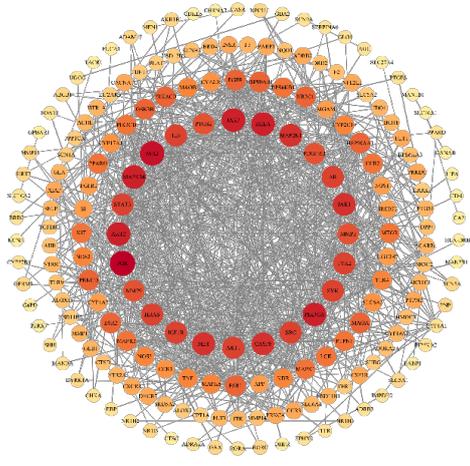


图4 异叶乌头治疗痛风的核心靶点筛选过程

Figure 4. The screening process of the core target for treating gout with Aconitum Heterophyllum

2.6 GO功能和KEGG通路富集分析

将得到的异叶乌头与痛风的交集靶点导入 DAVID 数据库, 进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析共得到 870 个 GO 条目, 包括 575 个 BP, 89 个 CC, 206 个 MF。BP 主要为: 肽基-酪氨酸磷酸化 (peptidyl-tyrosine phosphorylation)、蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、胰岛素样生长因子受体信号通路 (insulin-like growth factor receptor signaling pathway); CC 主要为: 质膜小窝 (caveola)、溶酶体 (lysosomal lumen)、受体复合物 (receptor complex); MF 主要为: 核受体活性 (nuclear receptor activity)、酶结合 (enzyme binding)、蛋白酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity), 具体见图 5。KEGG 通路富集分析得到 177 个 KEGG 信号通路富集条目, 主要包括化学致癌作用-受体激活 (chemical carcinogenesis-receptor activation)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、胰岛素抵抗 (insulin resistance), 具体见图 6。

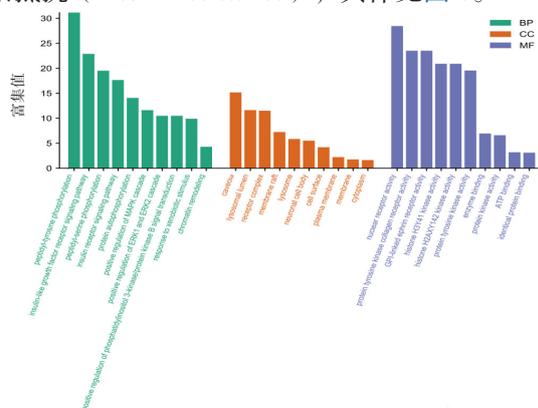


图5 GO功能富集分析

Figure 5. GO function enrichment analysis

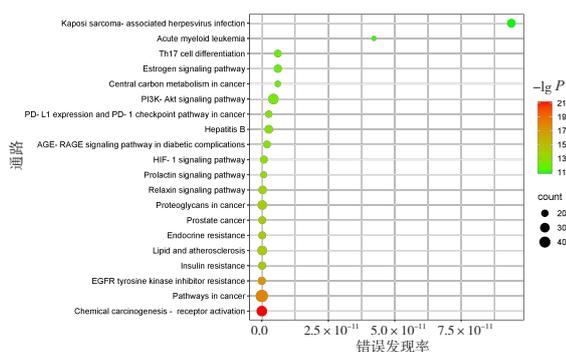


图6 KEGG信号通路富集分析

Figure 6. KEGG signal pathway enrichment analysis

2.7 分子对接

结合能越小, 活性成分与核心靶点间结合活性越强。当结合能小于-4.0 kcal/mol (1 kcal/mol=4.182 kJ/mol) 时, 活性成分与核心靶点有良好的亲和力; 当结合能小于-7.0 kcal/mol 时, 活性成分与核心靶点间有强烈的结合活性。将异叶乌头治疗痛风的核心靶点 (SRC、STAT3、IL-6、AKT1) 与对应的 9 种活性成分 (高乌甲素、阿里辛、阿替定、6-苯甲酰异乌头碱、异阿替辛、刺乌头碱、夹竹桃碱、阿魏酸、异叶乌头定) 进行分子对接 (表1)。异叶乌头的活性成分与核心靶点对接的结合能均低于-5.0 kcal/mol, 说明核心靶点与主要活性成分均有良好的结合能力, 其中与 AKT1 的平均结合能最小, 可以推测出 AKT1 为异叶乌头治疗痛风最核心的靶点。刺乌头碱与 AKT1 的结合能最小, 结合活性最强, 推测刺乌头碱可能为异叶乌头治疗痛风的最主要的活性成分。临床上普遍使用别嘌醇等药物治疗痛风, 根据 Ghallab 等^[31] 研究, 别嘌醇的分子结合能为-4.975 kcal/mol, 比刺乌头碱与 AKT1 的结合能高, 说明其结合能力较弱, 证明异叶乌头在治疗痛风方面具有极大的潜在优势和效果。通过 PyMol 软件对异叶乌头活性成分与核心靶点之间的相互作用进一步分析, 结果显示异阿替辛与 AKT1 以及异叶乌头定与 IL-6 对接结合能最低时未形成氢键, 其余主要成分与核心靶点结合形成 1~9 个氢键, 具有较好的结合能力 (图7)。

表1 异叶乌头治疗痛风的主要成分与核心靶点对接结合能

Table 1. Main components of Aconitum Heterophyllum in treating gout and their core target binding energies

核心靶点	主要成分	结合能 (kcal/mol)
SRC	高乌甲素	-6.7
	异阿替辛	-6.3
	6-苯甲酰异乌头碱	-6.3
AKT1	刺乌头碱	-6.7
	异阿替辛	-7.0
	6-苯甲酰异乌头碱	-6.9
STAT3	阿里辛	-6.2
	阿替定	-6.5
	夹竹桃碱	-6.8
IL-6	刺乌头碱	-7.6
	阿魏酸	-5.6
	异叶乌头定	-7.4

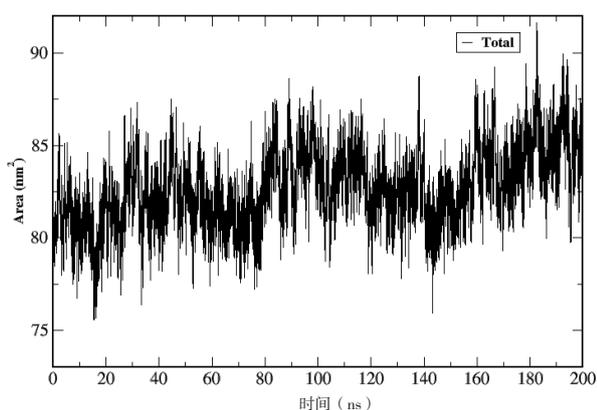


图10 蛋白质-配体复合物的动力学模拟SASA图
Figure 10. SASA plot of the dynamics simulation of the protein-ligand complex

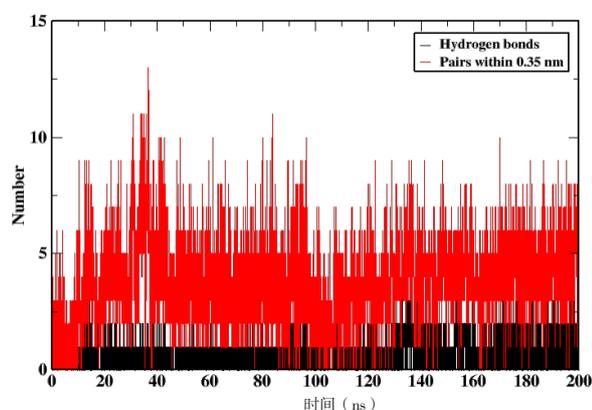


图11 蛋白质-配体复合物的动力学模拟H-bonds图
Figure 11. H-bonds plot of the dynamics simulation of the protein-ligand complex

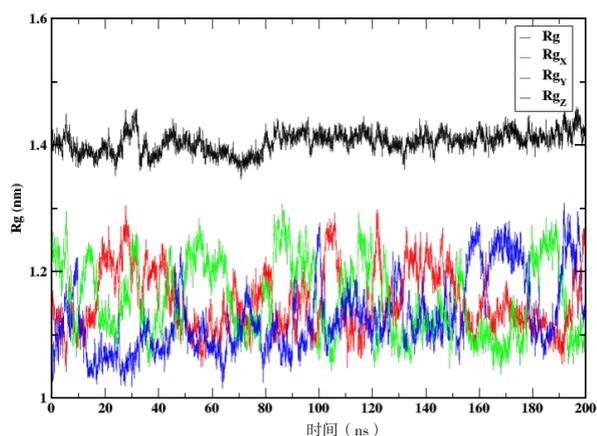


图12 蛋白质-配体复合物的动力学模拟Rg图
Figure 12. Rg plot of the dynamics simulation of the protein-ligand complex

3 讨论

痛风作为全球公共卫生问题，其高发病率、治疗依从性差及致残性并发症等特征显著增加社会经济负担^[32]。从中医辨证角度分析，急性期痛

风多属湿热蕴结证，典型表现为关节红肿热痛等炎性反应^[33]。若未及时干预可能进展为关节畸形及功能丧失，严重影响患者生活质量^[34]。在当前缺乏根治性疗法的背景下，中医药通过多途径调控机体代谢稳态，在改善临床症状、降低血尿酸及抑制晶体沉积等方面展现出独特优势^[35]。异叶乌头产于南亚，作为南亚传统医学体系的重要药用资源，在阿育吠陀医学中广泛用于发热性疾病、呼吸系统疾病及代谢紊乱的治疗^[36-37]。最新药理学研究证实其提取物对类风湿性关节炎和痛风模型具有显著抗炎活性^[38]。

磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase, PI3K）-AKT 信号轴是炎症反应的重要调节通路^[39]。已经有研究表明 AKT 被细胞因子以依赖于 PI3K 的方式激活^[40-42]。该通路可调节炎症因子的生成，并影响 NOD 样受体 3 炎症小体活化加剧炎症^[43]。同时，PI3K-AKT 参与尿酸转运蛋白的表达调控，影响尿酸重吸收与排泄，进而调节血尿酸水平。PI3K-AKT 通路可被多种受体酪氨酸激酶激活^[44-46]，并通过下游因子调控炎症相关基因表达。该通路还能通过调控葡萄糖代谢中的关键酶（如葡萄糖转运体^[47]、己糖激酶^[48]、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶^[49]、肌肉丙酮酸激酶同工酶^[50]），影响细胞能量状态和代谢流向，间接调节尿酸生成与排泄平衡。因此，靶向 PI3K-AKT 通路及其下游代谢与炎症效应分子，可能为痛风治疗提供新的干预策略。

本研究通过多数据库整合筛选获得异叶乌头 29 个活性成分及 200 个潜在治疗靶点，其中 STAT3、AKT1、IL-6 和 SRC 被确认为核心调控靶点。此外，SRC 作为酪氨酸激酶家族成员，其抑制剂达沙替尼已被证实可通过阻断中性粒细胞活化减轻痛风性关节炎^[51]。AKT1 作为 PI3K-AKT-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路的关键节点，在调节尿酸代谢稳态中发挥核心作用^[52]。此外，IL-6/STAT3 信号轴的激活已被证实与痛风炎症级联反应密切相关，以及通过抑制 IL-6 通路可以用于治疗痛风的相关靶点^[53-54]。

GO 富集显示结果，异叶乌头主要干预肽基磷酸化修饰、胰岛素样生长因子受体信号及 PI3K-AKT 通路等生物学过程，其作用位点显著富集于质膜微域（如质膜小窝）和激酶活性相关

分子功能。KEGG 通路分析进一步揭示其通过调节 AMP 活化蛋白激酶/细胞因子信号转导抑制因子 3^[55]、核因子- κ B^[56] 等关键炎症通路，以及胰岛素抵抗、糖化终产物和其受体等代谢相关通路发挥治疗作用。这种代谢-炎症双重调控特征与痛风“高尿酸-晶体沉积-炎症风暴”的病理进程高度契合。

分子对接显示 9 个核心成分（如刺乌头碱、高乌甲素）与 4 个核心靶点均具有显著结合活性（结合能 < -7.0 kcal/mol），其中刺乌头碱与 AKT1 的结合构象最为稳定。分子动力学模拟进一步证实，刺乌头碱-AKT1 复合物在 200 ns 模拟时间内维持稳定构象，其结合主要通过疏水口袋内的 π -烷基作用和氢键网络实现。这一发现为异叶乌头调节 PI3K-AKT 信号通路提供了结构生物学依据。本研究首次系统解析异叶乌头通过“多成分-多靶点-多通路”协同网络治疗痛风的分子机制：①通过 SRC/STAT3 抑制中性粒细胞过度活化；②经 AKT1 调控尿酸代谢稳态；③干预 IL-6 介导的炎症级联反应。值得关注的是，刺乌头碱作为新型 AKT1 抑制剂候选分子，其独特的结合模式为开发高选择性抗痛风药物提供了先导结构。

参考文献

- 贺雅萌, 王镁. 国内外最新痛风诊疗指南的解读和比较[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(8): 53-57, 62. [He YM, Wang M. Interpretation and comparison of the latest domestic and international guidelines for gout diagnosis and treatment[J]. Rheumatology and Arthritis, 2022, 11(8): 53-57, 62.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-4174.2022.08.013.
- Li Y, Shen Z, Zhu B, et al. Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019: a systematic review and meta-analysis[J]. Glob Health Action, 2021, 14(1): 1874652. DOI: 10.1080/16549716.2021.1874652.
- 韦尼. 痛风患者常见的认识误区[J]. 家庭医学(下半月), 2019, (1): 26-27. [Wei N. Common misconceptions among gout patients[J]. Family Medicine (Lower Half-Month), 2019, (1): 26-27.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-0203.2019.01.012.
- 方宁远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-80. [Fang NY, Lyu LW, Lyu XX, et al. Multidisciplinary expert consensus on diagnosis and treatment of hyperuricemia-related diseases in China (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2023, 43(6): 461-480.] DOI: 10.19538/j.nk2023060106.
- Heitel P, Gellrich L, Heering J, et al. Urate transporter inhibitor lesinurad is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator (sPPAR γ M) *in vitro*[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13554. DOI: 10.1038/s41598-018-31833-4.
- Mandal AK, Mercado A, Foster A, et al. Uricosuric targets of tranilast[J]. Pharmacol Res Perspect, 2017, 5(2): e00291. DOI: 10.1002/prp2.291.
- Stamp LK, Merriman TR, Singh JA. Expert opinion on emerging urate-lowering therapies[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2018, 23(3): 201-209. DOI: 10.1080/14728214.2018.1527899.
- 朱君, 余俊文. 痛风的中药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(10): 62-64. [Zhu J, Yu JW. Advances in traditional Chinese medicine treatment for gout[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2008, 10(10): 62-64.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-842X.2008.10.034.
- 梁谋, 钟建, 魏清兰, 等. 固本泄浊方治疗无症状高尿酸血症的临床观察及安全性评价[J]. 江西中医药, 2018, 49(6): 32-34. [Liang M, Zhong J, Wei QL, et al. Clinical observation and safety evaluation of Guiben Xiezhuo formula in treating asymptomatic hyperuricemia[J]. Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 49(6): 32-34.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-JXZY201806017.htm>.
- 徐红, 罗恒, 陈坚翱. 基于代谢组学对中药芪苓颗粒治疗高尿酸血症的疗效及安全性评价[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4644-4647. [Xu H, Luo H, Chen JA. Evaluation of the efficacy and safety of the traditional Chinese medicine Qiling granules in treating hyperuricemia based on metabolomics[J]. Journal of Chinese Medicine and Traditional Chinese Medicine, 2017, 32(10): 4644-4647.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-BXYY201710089.htm>.
- Nie J, Zhao C, Deng LI, et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer[J]. Biomed Rep, 2016, 4(1): 3-14. DOI: 10.3892/br.2015.537.
- Wani TA, Kaloo ZA, Dangroo NA. Aconitum heterophyllum Wall. ex Royle: a critically endangered medicinal herb with rich potential for use in medicine[J]. J Integr Med, 2022, 20(2): 104-113. DOI: 10.1016/j.joim.2021.12.004.
- 杨舜伊, 袁纯红, 蒋高华, 等. 乌头属植物生物碱研究新进展[J]. 湖北农业科学, 2020, 59(23): 5-10. [Yang SY, Yuan CH, Jiang GH, et al. Recent advances in research on aconitine alkaloids from *Aconitum species*[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2020, 59(23): 5-10.] DOI: 10.14088/j.cnki.issn0439-8114.2020.23.001.
- Choudhary A, Shekhawat D, Pathania J, et al. Exploring DNA barcode for accurate identification of threatened *Aconitum L.* species from Western Himalaya[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 75. DOI: 10.1007/s11033-023-08927-y.
- Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120. DOI: 10.1016/s1875-5364(13)60037-0.
- 段爱霞, 陈晶, 刘宏德, 等. 分子对接方法的应用与发展[J]. 分析科学学报, 2009, 25(4): 473-437. [Duan AX, Chen J, Liu HD, et al. Application and development of molecular docking methods[J].

- Journal of Analytical Science, 2009, 25(4): 473–477.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-FXKX200904025.htm>.
- 17 Wu X, Xu L Y, Li EM, et al. Application of molecular dynamics simulation in biomedicine [J]. Chem Biol Drug Des, 2022, 99(5): 789–800. DOI: 10.1111/cbdd.14038.
 - 18 Wadman M. FDA no longer has to require animal testing for new drugs[J]. Science, 2023, 379(6628): 127–128. DOI: 10.1126/science.adg6276.
 - 19 Zambuto SG, Kolluru SS, Harley BAC, et al. Gelatin methacryloyl biomaterials and strategies for trophoblast research[J]. Placenta, 2024, 157: 67–75. DOI: 10.1016/j.placenta.2024.09.016.
 - 20 Taneera J, Khalique A, Mohammed AK, et al. Investigating the impact of IL6 on insulin secretion: evidence from INS-1 cells, human pancreatic islets, and serum analysis[J]. Cells, 2024, 13(8). DOI: 10.3390/cells13080685.
 - 21 Mohanraj K, Karthikeyan BS, Vivek-Ananth RP, et al. IMPPAT: a curated database of Indian medicinal plants, phytochemistry and therapeutics[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4329. DOI: 10.1038/s41598-018-22631-z.
 - 22 Vivek-Ananth RP, Mohanraj K, Sahoo AK, et al. IMPPAT 2.0: an enhanced and expanded phytochemical atlas of Indian medicinal plants[J]. ACS Omega, 2023, 8(9): 8827–8845. DOI: 10.1021/acsomega.3c00156.
 - 23 Kim S, Chen J, Cheng T, et al. PubChem 2025 update[J]. Nucleic Acids Res, 2025, 53(D1): D1516–d25. DOI: 10.1093/nar/gkac1059.
 - 24 Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W357–W364. DOI: 10.1093/nar/gkz382.
 - 25 Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 54: 1.30.1–1.30.33. DOI: 10.1002/cpbi.5.
 - 26 Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. Genome Res, 2003, 13(11): 2498–2504. DOI: 10.1101/gr.1239303.
 - 27 Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D638–D646. DOI: 10.1093/nar/gkac1000.
 - 28 Sherman BT, Hao M, Qiu J, et al. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(W1): W216–W221. DOI: 10.1093/nar/gkac194.
 - 29 Ormø M, Cubitt AB, Kallio K, et al. Crystal structure of the *Aequorea victoria* green fluorescent protein[J]. Science, 1996, 273(5280): 1392–1395. DOI: 10.1126/science.273.5280.1392.
 - 30 Sanner MF. Python: a programming language for software integration and development[J]. J Mol Graph Model, 1999, 17(1): 57–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10660911/>.
 - 31 Ghallab DS, Shawky E, Metwally AM, et al. Integrated in silico–in vitro strategy for the discovery of potential xanthine oxidase inhibitors from Egyptian propolis and their synergistic effect with allopurinol and febuxostat[J]. RSC Adv, 2022, 12(5): 2843–2872. DOI: 10.1039/d1ra08011c.
 - 32 李敏, 郎吉瑞, 李延芳, 等. 痛风和高尿酸血症的藏医药治疗研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(11): 120–128. [Li M, Lang JR, Li YF, et al. Advances in Tibetan medicine treatment for gout and hyperuricemia[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Clinical Medicine, 2024, 40(11): 120–128.] DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20240912.006.
 - 33 梁晖, 张意侗, 解纪惠, 等. 急性痛风性关节炎的中药治疗进展 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(3): 553–556. [Liang H, Zhang YT, Xie JH, et al. Advances in traditional Chinese medicine treatment for acute gouty arthritis[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine Emergency, 2019, 28(3): 553–556.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.03.052.
 - 34 Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(5): 271–283. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.32.
 - 35 胡宛婷, 黄远志, 金徐鹏, 等. 基于网络药理学结合分子动力学模拟探讨五味消毒饮治疗急性痛风性关节炎的作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(7): 1786–1790. [Hu WT, Huang YZ, Jin XP, et al. Mechanism of action of Wuwei Xiaodu decoction in treating acute gouty arthritis based on network pharmacology combined with molecular dynamics simulation[J]. Shizhen Guoyi Guoyao, 2024, 35(7): 1786–1790.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.07.65.
 - 36 Anmol, Kumari S, Kumar R, et al. Antiplasmodial diterpenoid alkaloid from *Aconitum heterophyllum* Wall. ex Royle: Isolation, characterization, and UHPLC–DAD based quantification[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 287: 114931. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114931.
 - 37 Gururani R, Patel S, Bisht A, et al. Airways relaxant and antiasthmatic activity of *Aconitum heterophyllum* Wall ex Royle. roots: a mechanistic insight[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(3): 2607–2624. DOI: 10.1007/s12013-024-01374-x.
 - 38 Shoaib A, Salem-Bekhit MM, Siddiqui HH, et al. Antidiabetic activity of standardized dried tubers extract of *Aconitum napellus* in streptozotocin–induced diabetic rats[J]. 3 Biotech, 2020, 10(2): 56. DOI: 10.1007/s13205-019-2043-7.
 - 39 Xu M, Zhai W, Zhang Y, et al. Kaixin Jieyu Granule attenuates neuroinflammation–induced depressive–like behavior through TLR4/P13K/AKT/FOXO1 pathway: a study of network pharmacology and experimental validation[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 156. DOI: 10.1186/s12906-023-03970-5.
 - 40 Franke TF, Yang SI, Chan TO, et al. The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF–activated phosphatidylinositol 3–kinase[J]. Cell, 1995, 81(5): 727–736. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90534-0.
 - 41 Kohn AD, Kovacina KS, Roth RA. Insulin stimulates the kinase activity of RAC–PK, a pleckstrin homology domain containing ser/

- thr kinase[J]. *Embo J*, 1995, 14(17): 4288–4295. DOI: [10.1002/j.1460-2075.1995.tb00103.x](https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1995.tb00103.x).
- 42 Burgering BM, Coffey PJ. Protein kinase B (c-Akt) in phosphatidylinositol-3-OH kinase signal transduction[J]. *Nature*, 1995, 376(6541): 599–602. DOI: [10.1038/376599a0](https://doi.org/10.1038/376599a0).
- 43 Guo N, Wang X, Xu M, et al. PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107300](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107300).
- 44 Hong SY, Yu FX, Luo Y, et al. Oncogenic activation of the PI3K/Akt pathway promotes cellular glucose uptake by downregulating the expression of thioredoxin-interacting protein[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 377–383. DOI: [10.1016/j.cellsig.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.01.011).
- 45 Fang J, Zhou SH, Fan J, et al. Roles of glucose transporter-1 and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway in cancer radioresistance (review)[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 1573–1581. DOI: [10.3892/mmr.2014.2888](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2888).
- 46 Chen X, Zhao Y, Lyu S, et al. Identification of novel inhibitors of GLUT1 by virtual screening and cell-based assays[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(5): 1242–55. DOI: [10.1007/s10637-021-01109-2](https://doi.org/10.1007/s10637-021-01109-2).
- 47 Ancy PB, Contat C, Meylan E. Glucose transporters in cancer – from tumor cells to the tumor microenvironment[J]. *Febs J*, 2018, 285(16): 2926–2943. DOI: [10.1111/febs.14577](https://doi.org/10.1111/febs.14577).
- 48 Guo D, Meng Y, Jiang X, et al. Hexokinases in cancer and other pathologies[J]. *Cell Insight*, 2023, 2(1): 100077. DOI: [10.1016/j.cellin.2023.100077](https://doi.org/10.1016/j.cellin.2023.100077).
- 49 Novellasdemunt L, Tato I, Navarro-Sabate A, et al. Akt-dependent activation of the heart 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase (PFKFB2) isoenzyme by amino acids[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(15): 10640–10651. DOI: [10.1074/jbc.M113.455998](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.455998).
- 50 Zahra K, Dey T, Ashish, et al. Pyruvate kinase M2 and cancer: the role of PKM2 in promoting tumorigenesis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 159. DOI: [10.3389/fonc.2020.00159](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00159).
- 51 Futosi K, Németh T, Horváth ÁI, et al. Myeloid src-family kinases are critical for neutrophil-mediated autoinflammation in gout and mouse models[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(7): e20221010. DOI: [10.1084/jem.20221010](https://doi.org/10.1084/jem.20221010).
- 52 Oh KK, Adnan M, Cho DH. Network pharmacology study on *Morus alba* L. leaves: pivotal functions of bioactives on RAS signaling pathway and its associated target proteins against gout[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9372. DOI: [10.3390/ijms22179372](https://doi.org/10.3390/ijms22179372).
- 53 Yang X, Wang Y, Ding X, et al. Network pharmacology identification and *in vivo* validation of key pharmacological pathways of Qin Jiao for gout and arthritis[J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 1525–1535. DOI: [10.1080/13880209.2023.2288289](https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2288289).
- 54 Pascart T, Filippou G, Lioté F, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease[J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(11): e791–e804. DOI: [10.1016/s2665-9913\(24\)00122-x](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(24)00122-x).
- 55 Fan W, Liu C, Chen D, et al. Ozone alleviates MSU-induced acute gout pain via upregulating AMPK/GAS6/MerTK/SOCS3 signaling pathway[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 890. DOI: [10.1186/s12967-023-04769-1](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04769-1).
- 56 Chen B, Li H, Ou G, et al. Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of IκBα and blocking mitochondrial damage[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 193. DOI: [10.1186/s13075-019-1974-z](https://doi.org/10.1186/s13075-019-1974-z).

收稿日期: 2025年10月14日 修回日期: 2026年01月08日
本文编辑: 李阳 钟巧妮